

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Diagnóstico precoz de la enfermedad cardiovascular en el
lupus eritematoso sistémico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Carolina Marín Huertas

Directores

Luis Carreño Pérez
Francisco Javier López Longo
Luis Collado Yurrita

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Carolina Marín Huertas

Directores:

Luis Carreño Pérez

Francisco Javier López Longo

Luis Collado Yurrita

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Carolina Marín Huertas

Directores:

Luis Carreño Pérez

Francisco Javier López Longo

Luis Collado Yurrita

AGRADECIMIENTOS

A Luis Carreño, por enseñarme a amar la Reumatología y por impulsarme y facilitarme la realización de la presente tesis.

A Javier López Longo, por su infatigable e incondicional ayuda. Por sus sabios consejos y por enseñarme tanto del apasionante mundo del lupus eritematoso sistémico. Gracias de corazón.

A Luis Collado, por su disposición y apoyo en la ejecución de esta tesis.

A Esperanza Naredo, por su valiosa ayuda desde el principio hasta el fin de este proyecto. Por su colaboración en la realización y enseñanza ecográfica y por ser mi impulso en tantísimos momentos, gran parte de esta tesis se la debo a ella.

A Jesús Garrido y Eduardo Estrada, por su imprescindible colaboración en el estudio estadístico.

A Antonio Ibáñez y en especial, a María Eulalia Jiménez, por su contribución en el estudio ecográfico y por la concesión de material cardiológico.

A mis padres, hermana y cuñado, por su apoyo incondicional en los buenos y malos momentos acaecidos durante esta travesía. Porque sois mi motor y el mejor tesoro que se puede tener.

A mi futuro marido, Jesús, y su familia, por darme aliento y ánimo cuando más lo necesitaba, ofreciéndome infinita paciencia y amor.

A los pacientes, gracias a los cuales descubro cada día mi vocación por la medicina.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	1
ABSTRACT	3
RESUMEN	10
INTRODUCCIÓN	15
1. RESEÑA HISTÓRICA	16
2. ETIOPATOGENIA	18
3. DIAGNÓSTICO	22
4. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD LÚPICA Y EL DAÑO IRREVERSIBLE	23
5. LUPUS Y RIESGO CARDIOVASCULAR. ATROSCLEROSIS	26
5.1. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS.....	28
5.2. OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	30
5.3. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS.....	35
5.4. VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.....	37
5.4.1. TABLAS DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN GENERAL	38
5.4.2. MÉTODOS DE IMAGEN PARA LA VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	43
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	49
HIPÓTESIS	50
OBJETIVOS	52
MATERIAL Y MÉTODOS	54
RESULTADOS	65
DISCUSIÓN	80
CONCLUSIONES.....	96
ANEXOS	98
BIBLIOGRAFÍA	114

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios para la clasificación del LES. ACR 1997 (7)	22
Tabla 2. Índices de actividad del lupus eritematoso sistémico	25
Tabla 3. Criterios ACR de LES	66
Tabla 4. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y eventos cardiovasculares (ECV)	67
Tabla 5. Descriptivos muestrales de las medias para las variables cuantitativas (n=81)	67
Tabla 6. Síndrome antifosfolípido (SAF)	68
Tabla 7. Tratamientos pautados (n = 81)	71
Tabla 8. Coeficientes del modelo de regresión lineal (n = 81)	73
Tabla 9. Relación entre diabetes e hipercolesterolemia	74
Tabla 10. Correlaciones de Pearson entre las variables	76
Tabla 11. Relaciones entre SAF y variables cuantitativas en pacientes con ictus (n = 8)	77
Tabla 12. Relaciones entre SAF y variables categóricas en pacientes con ictus(n=8)	78
Tabla 13. Contingencias entre síndrome antifosfolípido (SAF) e ictus ...	79
Tabla 14. Criterios ACR de LES según diferentes series. (ACR: American College of Rheumatology.	83
Tabla 15. Características de diferentes estudios de riesgo cardiovascular en población lúpica.	91

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Patogenia del LES.....	21
Figura 2 Anatomía vascular	27
Figura 3. Patogenia de la placa de ateroma. Imagen A: Entrada de los monocitos en la pared vascular, oxidación de LDL y formación de la célula espumosa	33
Figura 4. Representación del árbol carotídeo con medición de placa carotídea y GIM según Consenso Mannheim (119)	62
Figura 5. Medición del GIM en la carótida común. Método automático.	62
Figura 6. Placa carotídea en la bifurcación carotídea. (Imagen propia,Dra. Marín)	63
Figura 7. Porcentajes de FRCV clásicos en la población con LES	69
Figura 8. Comparativa de prevalencia de FRCV en población española, entre estudio ACTUAL, estudio RELESSER y estudio en la población GENERAL según la Sociedad Española de Cardiología.	85

ABREVIATURAS

AAF: Anticuerpos antifosfolípidos

ACA: Anticuerpos anticardiolipina

ACC: Arteria carótida común

ACR: American College of Rheumatology

ACV: Accidente cerebrovascular

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

ANP: Péptido natriurético auricular

ANTIPCC: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado

B2- GP1: Beta 2- glucoproteína 1

BNP: Brain natriuretic peptide. Péptido natriurético cerebral

CV: Cardiovascular. Cardiovasculares

DE: Desviación estándar o típica

DM: Diabetes Mellitus

ECV: Enfermedad cardiovascular

ERC: Enfermedad renal crónica

EULAR: European League against Rheumatism

FG: Filtrado glomerular

FR: Factor reumatoide

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

GIM: Grosor íntima media

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

HTA: Hipertensión arterial

IAM: Infarto agudo de miocardio

IG: Inmunoglobulina

IL: Interleuquina

IMC: Índice de masa corporal

IMT: Intima media thickness

LES: Lupus eritematoso sistémico

NT- proBNP: Fragmento terminal del proBNP

PCR: Proteína C reactiva

RCV: Riesgo cardiovascular

SAF: Síndrome antifosfolípido

SCA: Síndrome coronario agudo

SCORE: Systemic coronary risk evaluation

SLEDAI: Systemic lupus erythematosus disease activity index

SLICC: Systemic lupus international collaborative clinics

VSG: Velocidad de sedimentación globular

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory, auto-immune disease mainly affecting young women, one of the major complications of which is accelerated atherosclerosis.

Although nephritis and vasculitis have been the traditional (SLE) therapeutic focal points, attention has turned increasingly to the comorbid condition of atherosclerosis, as it brings with it heightened risk of myocardial infarction or stroke to sufferers.

This increased risk of cardiovascular disease in SLE was first studied in 1979 by Urowitz et al. who described a two-way pattern of mortality with patients either dying from direct disease activity initially, or succumbing to cardiovascular events later on.

Many subsequent studies have corroborated this finding.

The pathogenesis of accelerated atherosclerosis in SLE is poorly understood and is likely to be multi-factorial. Traditional risk factors for atherosclerosis, such as diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, cigarette smoking, family history of cardiovascular heart disease, obesity and a sedentary lifestyle, are common among patients with SLE but account for only a small proportion of the increased risk of atherosclerotic coronary artery disease in SLE. Inflammatory pathogenesis is the primary driver of atherosclerosis in lupus patients.

Atherosclerosis is an inflammatory process with immune cell activation, inflammation plaque formation and subsequent rupture. There are several factors thought to trigger atherosclerosis in lupus patients. Firstly, glucocorticoids are suspected of having a detrimental effect on the traditional risk factors mentioned above. Secondly, patients receiving higher doses of glucocorticoids are also more likely to have active and severe SLE. Other

factors associated with atherosclerosis in lupus include: higher disease activity, chronic nephritis, complement, elevated levels of antibodies to dsDNA, antiphospholipid antibodies, increased oxidative stress, and elevated plasma levels of homocysteine, CRP (C- reactive protein) and BNP (brain natriuretic peptide). Whereas much has been written on many of the former risk factors, relatively little is known about the role of brain natriuretic peptides in SLE.

BNP is a natriuretic hormone initially identified in the brain but released primarily from the heart, particularly the ventricles. Cleavage of the prohormone proBNP produces biologically active 32 amino acid BNP as well as biologically inert 76 amino acid N- terminal pro- BNP (NT- proBNP). It is well known that natriuretic peptides levels are elevated in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. Moreover, natriuretic peptides could be a potentially helpful biomarker of cardiovascular risk in the general population, including those without existing heart disease. It has been suggested that SLE patients present elevated levels of BNP and carotid intima media thickness (CIMT). Furthermore, BNP and its amino terminal fragment seem to correlate with the systemic lupus international collaborating clinics/ ACR damage index (SLICC), disease duration and stroke but not with carotid intima media thickness, carotid plaque or atherosclerosis.

We hypothesized that there is a positive relation between BNP, subclinical atherosclerosis and the SLICC damage index.

To examine whether this is so, high-risk patients were selected for this study with alterations to CIMT recorded. We looked for progressive, subclinical arterial wall alterations, which often precede cardiovascular clinical events, and in turn give rise to advanced atherosclerotic disease. This would then enable us to lend support or otherwise to the hypothesis that there is a strong association between CIMT and other CVD risk factors.

CIMT measurement is a non-invasive, sensitive, and reproducible technique for identifying and quantifying subclinical vascular disease and for evaluating CVD risk.

Objectives

Main objective:

To establish whether there is a correlation between brain natriuretic peptide, carotid intima media thickness and SLICC damage score in SLE patients from Gregorio Marañón Hospital.

Secondary objectives:

To determine whether there is a link between CIMT and other common CVD risk indicators in SLE patients from Gregorio Marañón Hospital.

To describe the prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular events in SLE patients from Gregorio Marañón Hospital.

Patients and methods

A total of 83 SLE caucasian females were enrolled in this cross-sectional study between 2008 and 2011. SLE was diagnosed under the American College of Rheumatology classification criteria. We included SLE patients > 18 years old and < 65 years old recruited from the Gregorio Marañón Hospital outpatient clinic, Madrid, Spain.

We excluded patients who were pregnant, who had renal insufficiency, heart failure or any other autoimmune disease. Secondary antiphospholipid syndrome patients were included. Written informed consent was obtained from each participant.

Patients underwent a clinical interview to elicit lifestyle factors and physical examination to establish SLE disease activity (SLEDAI) and damage accrual (SLICC). We assessed the presence of traditional cardiovascular risk factors and history of previous arterial events such as myocardial infarction, angina, stroke or peripheral vascular disease. We also took fasting blood samples, including full blood counts, to observe renal function, plasma lipid profiles and other subclinical data including presence of CRP, C3 and C4; antinuclear, anti DNA and antiphospholipid antibodies; and BNP.

Common CIMT measurements were made by cardiologists or rheumatologists highly-experienced in carotid ultrasound techniques, oblivious to disease activity level. To avoid underestimation, maximal value of CIMT was taken from both sides of the common carotid artery rather than the mean CIMT.

Results

The number of patients finally included in the analysis was 81, with a mean \pm SD age of 47.85 ± 11.45 years (range 21-65 years). The mean \pm SD duration of disease was 14.62 ± 7.8 years (range 1-37 years). Only 2 patients were excluded.

Twenty six (32%) patients were hypertensive and twenty two (27.2%) smoked; seven (8.6%) had diabetes mellitus; thirty five (43.2 %) dyslipidemia; and seventy one (87.7 %), a sedentary lifestyle. Eighteen (22.2%) were obese (body mass index > 30). Eight (9.9%) had a history of stroke and only one (1.2%) had ischemic heart disease.

BNP levels of SLE patients were 42.42 ± 51.58 ng/L (range 2-285 ng/L), nearly pathological levels (Gregorio Marañón Hospital reference values: 0-45 ng/L).

The mean \pm SD SLICC damage score was 1.23 ± 1.65 (range 0- 9), the most frequent derivatives being cognitive impairment and seizure followed by cerebrovascular events, venous thrombosis and diabetes.

We managed to measure CIMT in 59 of the 81 patients included; the remaining 22 were unable to attend the ultrasound appointment. The mean maximal CIMT for these patients was 0.63 ± 0.14 mm (range 0.40 – 1.10 mm).

When we studied the relation between the main variables, we observed that BNP was positively associated with the SLICC damage index ($r=0.335$, $p<0.001$). The strongest association was found between cerebrovascular events and the SLICC damage score ($r=0.535$, $p<0.01$). We also noted correlation between CIMT and age ($r=0.484$, $p<0.01$); CIMT and complement ($r=0.390$, $p<0.01$); CIMT and dyslipemia ($r=0.353$, $p<0.01$); and CIMT and CRP ($r=0.349$, $p<0.01$). Association was observed between CRP levels and the SLICC score ($r=0.473$, $p<0.01$). CIMT was not significantly associated with BNP levels.

Of the fourteen (17.3%) antiphospholipid syndrome (APS) patients, four (28.6%) suffered a cerebrovascular event, half of all strokes in our study. No significant association was found between APS and CIMT or other blood data variables, but we observed higher levels of BNP and SLICC in APS patients and a high correlation with cerebrovascular events.

Discussion

The crux of this thesis was to establish whether or not BNP is an important factor in both disease progression and accelerated onset of atherosclerosis in systemic lupus patients. To achieve this, we set out to look for a correlation between abnormal levels of the aforementioned peptide, CIMT and the subsequent development of coronary events. Conditions under which the study was conducted resembled other peer studies as closely as possible.

Results from the study data and hypothesis were mixed. On the one hand, we were able to observe data which correlate BNP with stroke, but on the other, we were not able to establish any significant correlation to changes in CIMT, a surrogate marker of atherosclerosis, perhaps owing to limited cohort size. We also suspected that other SLE traditional risk factors may influence early onset atherosclerosis. We found that there was, indeed, a correlation between raised complement levels and CIMT.

The brain natriuretic peptide may be increased in the lupus population, as we and other authors have noted. With respects to the BNP/ stroke correlation and the lack of association with CIMT, a number of possible interpretations are plausible. Firstly, elevated peptide levels may precede alterations to CIMT; raised BNP levels and atherosclerotic onset may be unrelated; elevated levels may be a derivative of other mechanisms and lastly, carotid plaque may be more effective than CIMT in predicting cardiovascular events.

We know that complement may be a risk factor for early-onset atherosclerosis and we were able to show correlation to CIMT. Again, several explanations are possible: firstly, complement may act as an acute-phase reactant and may be elevated during inflammation in SLE; secondly, vascular pathogenesis may stimulate complement synthesis without complement activation; thirdly, complement activation may actually contribute to increased CIMT, but activation is masked by compensatory synthesis of complement proteins. Furthermore, CIMT and CRP, age and dyslipemia were seen to show correlation, which is noteworthy, as inflammation, LDL particles and age are implicated in atherosclerosis.

Cumulative disease damage scores have been shown to be accurate indicators of SLE disease expression in terms of chronicity and severity. We found an association between SLICC score and increased CRP and stroke. Stroke, however, is just one element of the SLICC criteria. We were unable to

find further association with other SLICC criteria, such as coronary events or diabetes mellitus, perhaps owing to the low number of these cases in our study.

No significant relationship was found between APS and CIMT or other variables; again perhaps owing to the low number of APS patients in the study. However, we noted higher prevalence of stroke in APS patients than in stand-alone SLE patients suggesting a relation between cardiovascular risk and APS.

Conclusions

Patients with SLE are at increased risk of CVD. Tight control of cardiovascular risk and inflammation factors are basic to ensure arrest of atherosclerosis in SLE. Complement may play a role in cardiovascular risk and raised levels may be indicative of potential atherosclerotic onset in lupus patients. BNP could be a useful test for screening CVD, especially stroke risk. We were unable to correlate BNP with CIMT although further investigation with increased cohort size would be needed to eliminate this line of inquiry.

Key words

Lupus, cardiovascular risk factors, atherosclerosis, brain natriuretic peptide (BNP), carotid intima media thickness (CIMT), systemic lupus international collaborative clinics (SLICC).

Introducción:

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria autoinmune, que afecta principalmente a mujeres jóvenes. Actualmente, su principal causa de muerte es la enfermedad cardiovascular (ECV) debido a una aterosclerosis acelerada de estos pacientes.

El riesgo incrementado de ECV en el LES no puede ser explicado únicamente por la mayor presencia de FRCV clásicos en esta población. La propia actividad de la enfermedad y otros factores como el tratamiento esteroideo, la afectación renal y la presencia de anticuerpos pueden justificar la aterosclerosis aumentada en el LES. Por otro lado, el péptido natriurético cerebral (BNP) es un marcador conocido de insuficiencia cardíaca pero podría jugar un papel como marcador de aterosclerosis.

La aterosclerosis se va a producir principalmente en las arterias de mediano y gran calibre, caracterizándose morfológicamente por un engrosamiento focal asimétrico de la capa más interna de la arteria, la íntima. La estimación del riesgo mediante ecografía carotídea se basa en la medición del grosor íntima-media (GIM) y la presencia de placas. Esta técnica permite de forma no invasiva, sensible y reproducible cuantificar el riesgo de ECV. En la actualidad no disponemos de tablas específicas para el cálculo de RCV en la población lúpica, por lo que introducir por un lado, la imagen carotídea y por otro, marcadores analíticos como el BNP, podrían dar un perfil de RCV más adecuado del paciente lúpico. Por otra parte, la valoración del daño estructural mediante el índice SLICC en pacientes con lupus es básica y evitar su progresión, imprescindible.

Objetivos:**Principal:**

Estudiar la relación entre BNP, GIM carotídeo y SLICC, en una población de LES procedente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM).

Secundarios:

Describir la frecuencia en una población de LES atendida en el HGUGM de FRCV, ECV y de aterosclerosis mediante estudio del GIM carotídeo.

Estudiar los factores relacionados con el BNP, GIM y SLICC.

Pacientes y métodos:

Entre los años 2008 y 2011, se incluyeron en el estudio 83 mujeres con LES, mayores de 18 y menores de 65 años, procedentes del Servicio de Reumatología del HGUGM. Se excluyeron a pacientes embarazadas o en período de lactancia, con insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal, y que hubieran sido diagnosticadas de otras enfermedades reumáticas autoinmunes, a excepción de síndrome antifosfolípido (SAF) asociado a LES. La exploración física, extracción analítica y cumplimentación de cuestionarios de actividad (SLEDAI), daño estructural (SLICC) y encuesta epidemiológica sobre FRCV, se realizaron en las consultas externas del Servicio de Reumatología del HGUGM. Entre 4 semanas antes o 4 semanas después de esta fase, se llevaba a cabo en el Instituto de Cardiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense (UCM), el estudio ecográfico de la arteria carótida común (ACC) del lado izquierdo y derecho. En el caso de que no fuera posible por parte de los pacientes, el traslado a la universidad para el estudio ecográfico, se optaba por realizar la medición carotídea en nuestro hospital. En total se realizaron 19 ecografías en el HGUGM, y 40 en la UCM durante el mismo periodo de tiempo.

Resultados:

De las 83 pacientes incluidas en el estudio se excluyeron 2, una por tener insuficiencia cardíaca y otra por ser mayor de 65 años. Todas eran de origen español, tenían $47,85 \pm 11,45$ años (rango 21- 65 años) y un tiempo de evolución de la enfermedad de $14,62 \pm 7,80$ años (rango 1- 37 años).

Los principales FRCV fueron la vida sedentaria (87,7%), la hipercolesterolemia (43,2%), la hipertensión arterial (32%) y el tabaquismo (27,2%). El 25,9% presentaba sobrepeso y el 22,2% obesidad. Un 8,6 % eran diabéticas. Sólo 1 paciente sufrió un evento isquémico coronario y 8 (9,9%) sufrieron un ictus. Ninguno presentó arteriopatía periférica.

Se midió el GIM carotideo en 59 pacientes, 40 en el Instituto de Cardiología de la UCM y 19 en el HGUGM, de las 81 a las que se realizó analítica sanguínea. El resto de las pacientes no acudió a la cita programada para el estudio ecográfico. La media (\pm DE) del GIM de la ACC derecha fue de $0,59 \pm 0,14$ mm y en el lado izquierdo fue de $0,59 \pm 0,13$ mm. La media (\pm DE) del GIM máximo de entre las dos arterias fue de $0,63 \pm 0,14$ mm, su mediana de 0,60 mm y el rango 0,40- 1,10 mm.

En cuanto al valor del BNP, su media (\pm DE) fue $42,42 \pm 51,85$ ng/L (rango 2-285), cercana al límite patológico (valor normal: 0-45 ng/L). El valor medio (\pm DE) de SLICC fue de $1,23 \pm 1,65$ (rango 0-9), principalmente representado por manifestaciones neurológicas, trombosis venosa y diabetes. Se halló un valor estadísticamente significativo para la correlación de Pearson entre el valor de BNP y el índice SLICC: $r=0,335$, $p<0,001$. La asociación más potente se observó entre los eventos cerebrovasculares y el SLICC ($r=0,535$, $p<0,01$). Otras asociaciones significativas se observaron entre GIM y edad ($r=0,484$, $p<0,01$), PCR y SLICC ($r=0,473$, $p<0,01$), GIM y complemento ($r=0,390$, $p<0,01$), GIM y dislipemia ($r= 0,353$, $p<0,01$) y GIM y PCR ($r=0,349$, $p<0,01$). No se halló relación entre GIM y BNP.

14 pacientes tenían SAF secundario y de éstos, 4 sufrieron ictus. No se halló asociación significativa entre SAF y otras variables, pero sí se observaron mayores valores de BNP, SLICC y tendencia a ictus en estos pacientes.

Discusión:

Las características demográficas y clínicas de las pacientes incluidas en este estudio son similares a las publicadas en nuestro entorno, así como la frecuencia de EVC. Como en otros estudios los niveles de BNP tienden a estar elevados.

No hay relación estadísticamente significativa entre el BNP y el GIM. Esto podría deberse a que no haya asociación entre el BNP y la presencia de aterosclerosis o a que las concentraciones de BNP no aumentaran hasta que el GIM se viera más alterado, con lo que el GIM sería un marcador subrogado débil de RCV.

El aumento del GIM carotídeo se relacionó con cifras incrementadas de complemento, y no a la inversa como cabría esperar. Las posibles explicaciones serían que el complemento podría actuar de reactante de fase aguda inflamatorio, como lo haría la PCR, que en la patogenia de la aterosclerosis se produjera una estimulación de la síntesis de complemento pero que éste no se activara y por tanto no se consumiera o por último, que hubiera una activación importante del sistema de complemento que produjera un aumento del consumo, activándose un mecanismo compensatorio de mayor producción de C3 y C4 que enmascarara dicha depleción.

Se encontró asociación entre la PCR y GIM, SLICC e ictus. Tales relaciones mostrarían la importancia de control estricto de la inflamación como herramienta para frenar la aterosclerosis en la población lúpica.

No se hallaron diferencias significativas entre SAF y GIM u otras variables, probablemente por el bajo número de la muestra, pero sí se observó un aumento de frecuencia de ictus en los pacientes con SAF, comparado con aquellos que sólo tenían LES.

Conclusiones:

El BNP se podría relacionar con sufrir eventos isquémicos cerebrales, así como, con el índice SLICC. El BNP y el GIM carotídeo no tendrían relación en este estudio. La edad sería el factor determinante más potente del GIM carotídeo. El complemento se podría relacionar de forma directa con el GIM carotídeo, contribuyendo en el desarrollo de aterosclerosis subclínica en el paciente lúpico. La inflamación medida mediante PCR, se asociaría con la aterosclerosis y el daño irreversible (SLICC) en LES, por lo que el control de la actividad inflamatoria en esta enfermedad autoinmune, resultaría imprescindible.

INTRODUCCIÓN

1. RESEÑA HISTÓRICA

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de causa desconocida. Su nombre, relacionado con el lobo (*canis lupus*), podría deberse a la similitud entre algunas lesiones cutáneas de la enfermedad y las producidas por la mordedura de este animal. Como término médico se comenzó a utilizar a finales del siglo X por Herbemius de Tours para describir las lesiones del Obispo de Lieja (1). El primero en utilizar la palabra lupus eritematoso fue Cazenave quien, junto con Kaposi, describió las distintas formas cutáneas (aguda, subaguda y crónica) (2) y observó que la enfermedad aparecía preferentemente en mujeres y en muchos casos asociaba fiebre, artralgias, alopecia y adenomegalias.

En 1952, Brunsting utilizó el término lupus eritematoso diseminado pero desde 1954 se sustituyó por lupus eritematoso sistémico (3).

En 1948, Hargraves describió las células LE (de lupus eritematoso) en la médula ósea de pacientes con lupus que, junto a la serología luética falsamente positiva, constituyeron los primeros marcadores de la enfermedad. Con la investigación del mecanismo implicado en la formación de la célula LE se demostró que existían unos factores séricos, los anticuerpos, que reaccionaban contra determinados elementos nucleares. Así, en 1957, se descubrieron los anticuerpos dirigidos contra el ácido desoxirribonucleico (ADN) (4) y los anticuerpos anti- Sm, cuya detección equivale, casi invariablemente, al diagnóstico de lupus (5). Durante los últimos años el goteo de especificidades antigénicas, con sus respectivos anticuerpos, ha sido constante.

En 1971 la *American Rheumatism Association* seleccionó 14 parámetros que definían la enfermedad, de forma que el 90% de los paciente con LES cumplían al menos 4 de ellos. Estos criterios de clasificación fueron modificados en 1982 para obtener una sensibilidad del 97% y una especificidad

cercana al 98%. Así, para clasificar a una enfermedad como LES y poder homogenizar los ensayos clínicos y comparar diferentes series, deben cumplirse al menos 4 de los 11 criterios seleccionados, simultánea o secuencialmente. Es importante recordar que estos criterios son solo de clasificación y puede realizarse el diagnóstico de LES sin cumplir los cuatro criterios (6). En 1997 se sustituyó el fenómeno LE por la detección de anticuerpos anticardiolipina (ACA) (7).

2. ETIOPATOGENIA

El LES es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida y en la que participan diversos mecanismos etiopatogénicos. En España, el estudio EPISER estimó una prevalencia de hasta 91 casos de lupus por 100.000 habitantes (8). Se cree que puede haber una interacción entre factores genéticos, ambientales y hormonales en el contexto de una respuesta inmunológica alterada que puede contribuir al desarrollo de la enfermedad.

FACTORES GENÉTICOS:

La concordancia del LES en gemelos homocigotos es del 25-50% y en dicigotos alrededor del 5%. La frecuencia de familiares con LES en los diferentes estudios oscila entre el 3 y el 8%. (9). La susceptibilidad genética viene determinada por varios genes relacionados con el sistema mayor de histocompatibilidad (HLA), entre ellos HLA- DR2 o HLA DR3 y otros que podrían influir en la regulación de la respuesta inmune (10). En concreto, recientemente se ha descrito la posible relación entre los alelos HLA- DRB1*04 y HLA- DRB1*13 con los eventos CV en pacientes lúpicos (11). Se cree que los factores ambientales son muy importantes para el desarrollo de LES sobre un terreno genético apropiado.

FACTORES AMBIENTALES:

Entre los factores ambientales que se han relacionado con el desarrollo del LES destacan las infecciones, los rayos ultravioleta y algunos agentes químicos.

Existen diversos estudios que sugieren que los virus están implicados en la patogenia de la enfermedad. Así, se ha visto una participación de los retrovirus en los mecanismos de transactivación de los genes produciendo una reacción autoinmune crónica. Así mismo, se han descrito casos de reactivación

de LES después de una infección por parvovirus B19, pero sin demostrarse un papel etiológico (12). Por otro lado, el virus de hepatitis C (VHC) también se ha relacionado etiopatogénicamente con LES (13). Mayor asociación se ha visto con el virus de Epstein Barr (VEB) (14).

La luz ultravioleta produce exacerbación de la enfermedad. La exposición de los queratinocitos a la luz UV puede provocar la liberación de citoquinas inflamatorias, la producción de anticuerpos así como inducir apoptosis celular (15).

Se han descrito más de 70 fármacos inductores de LES entre otros hidralazina, procainamida, isoniacida, metildopa y clorpromacina. Se cree que el principal mecanismo sería una alteración de la metilación del ADN, como se ha demostrado con la procainamida (16). Suelen ser cuadros clínicos más leves que raramente cursan con afectación renal o neurológica.

FACTORES HORMONALES:

La predilección del LES en mujeres ha motivado múltiples estudios que han demostrado la participación de las hormonas sexuales en la modulación del sistema inmune y en la patogenia del LES, incluyendo la maduración y activación de linfocitos, síntesis de autoanticuerpos y citocinas. La actividad lúpica tiende a aumentar en la gestación, puerperio, segunda mitad del ciclo menstrual y con la ingesta de estrógenos exógenos, ya sea con anticonceptivos o como terapia hormonal sustitutiva. En la menopausia existe una tendencia a la reducción de la actividad del LES (17).

AUTOANTICUERPOS:

El resultado de las interacciones entre genes de susceptibilidad y factores ambientales desencadenantes es el desarrollo de autoanticuerpos,

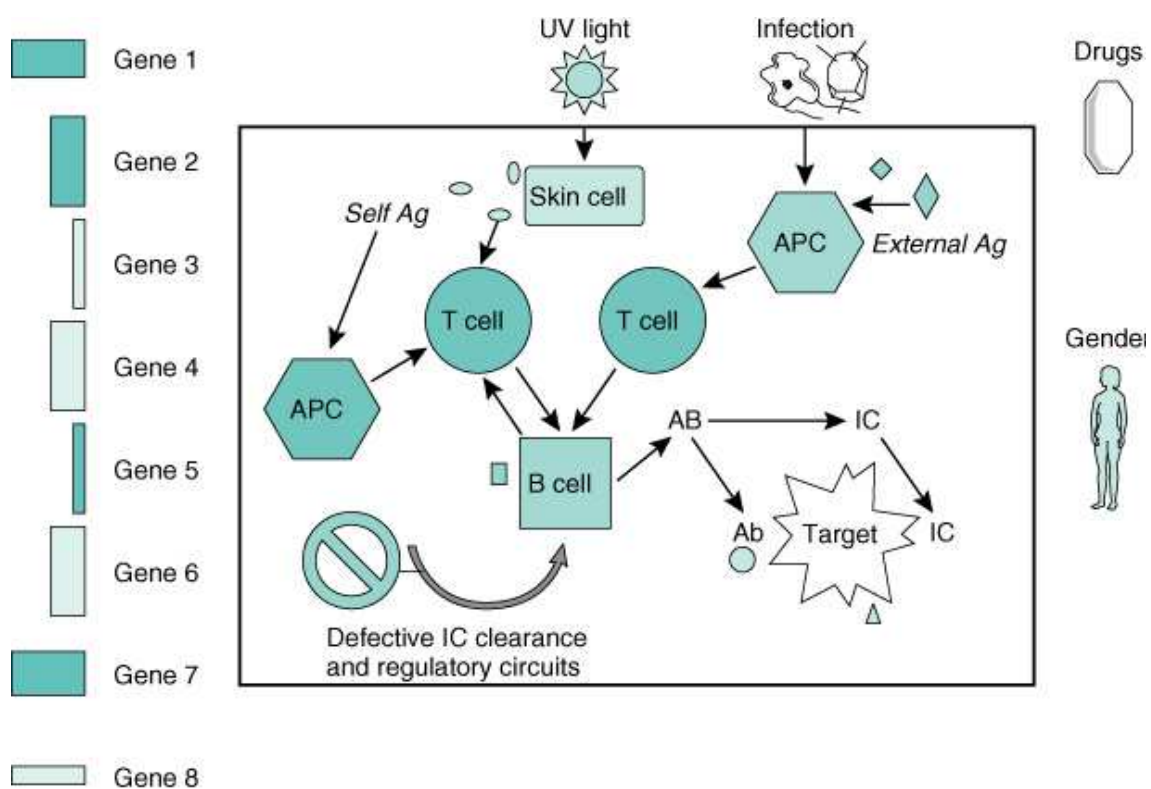
siendo su producción, la característica principal que define al LES. Éstos pueden provocar lesión tisular por depósito de inmunocomplejos, con su consiguiente reacción inflamatoria, o por interferir directamente con la función celular. Además, pueden ser importantes en la patogenia de la aterosclerosis.

LINFOCITOS B Y T:

El papel de las células B en el desarrollo de respuestas inmunitarias y autoinmunidad es amplio. El número de células B secretoras de inmunoglobulinas (Igs) está aumentado en sangre periférica y pueden ser intrínsecamente fáciles de activar policlonalmente. Los niveles elevados de ciertas citocinas, pueden favorecer la hiperfunción de células B, como las interleucinas 10 ó 6 (18).

El número total de linfocitos está disminuido en la mayoría de los pacientes con LES activo, pero la función de las células restantes está sesgada hacia su colaboración (Linfocitos T colaboradores o CD4+), siendo inadecuada la infrarregulación de las redes de células B y T por las células T supresoras (CD8 +) y las células NK interactuantes (19).

El mecanismo de apoptosis está alterado en el LES humano. Hay una disfunción de los macrófagos, no pudiéndose unir a los inmunocomplejos ni procesarlos con eficacia (20). Se ha demostrado una expresión anómala de ciertas proteínas, como una mayor expresión de bcl-2, defectos en el gen Fas o deficiencias de C1q que participa en la eliminación de células que están experimentando apoptosis (21, 22).



Elsevier items and derived items © 2005 by Elsevier Inc.

Figura 1. Patogenia del LES.

3. DIAGNÓSTICO

No existen manifestaciones clínicas ni alteraciones analíticas patognomónicas del LES por lo que se hizo necesario establecer una serie de criterios que permitieran clasificar a los pacientes. En 1971 la *American Rheumatism Association* seleccionó las manifestaciones clínicas que definían mejor enfermedad, en 1982 se añadieron los criterios serológicos [6] y en 1997, el *American College of Rheumatology* (ACR), introdujo como criterio la detección de anticuerpos antifosfolípidos en lugar de las células LE [7]. Estos últimos criterios tienen una especificidad de hasta un 96% (Tabla 1). Aunque son criterios de clasificación se han convertido en una herramienta útil para el diagnóstico, pero debe recordarse que algunos pacientes con LES no cumplen los criterios establecidos.

Recientemente el grupo SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) ha publicado unos criterios basándose en los de 1997 pero con más ítems y más sensibilidad, requiriéndose al menos 4 criterios (imprescindible que al menos uno sea clínico e inmunológico) o una biopsia renal compatible con nefropatía lúpica y ANAs o antiDNA positivos (23).

TABLA 1: Criterios para la clasificación del LES. ACR 1997 (7)

1. Eritema facial	8. Alteraciones neurológicas:
2. Lupus discoide	Convulsiones
3. Fotosensibilidad	Psicosis
4. Úlceras orales	9. Alteraciones hematológicas:
5. Artritis no erosiva	Anemia hemolítica
6. Serositis:	Leucopenia (< 4000, 2 veces)
Pleuritis	Linfopenia (<1500, 2 veces)
Pericarditis	Trombocitopenia (<100.000)
7. Enfermedad renal:	10. Alteraciones inmunológicas:
Proteinuria > 0,5 gr/día	Anticuerpos anti-ADN
Cilindros celulares	Anticuerpos anti-Sm
Cilindros hemáticos	Anticuerpos anticardiolipina
	11. ANAs positivos a título anormal

4. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD LÚPICA Y EL DAÑO IRREVERSIBLE

Medir la actividad de la enfermedad y el daño irreversible en pacientes con LES requiere una medida compuesta cuantitativa con una adecuada validación. El diseño de estas medidas ha supuesto un reto debido a la afectación multisistémica de la enfermedad. En la actualidad existen diferentes herramientas de medida con mayor o menor grado de validación aunque ninguna ha sido aceptada definitivamente (Tabla 2). La elección de la medida más apropiada dependerá fundamentalmente del contexto en el que se vaya a utilizar y la pregunta que se quiera responder.

Existen dos tipos de índices de actividad, los que suponen medidas globales de la enfermedad como el ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measurement*), SLAM (*Systemic Lupus Measurement*), SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) y LAI (*Lupus Activity Index*) y los que dan una puntuación específica para cada órgano o sistema como el BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*). Todos estos índices se correlacionan bien entre sí (24). Los índices globales podrían ser útiles para comparar cohortes de pacientes con LES ya que representan una valoración global de la enfermedad. También se podrían utilizar estos índices para definir criterios de inclusión en ensayos clínicos. Pero estos índices no dan información sobre el grado de actividad en un órgano específico, para lo que serían más útiles los índices por órgano/sistema.

En estos índices de actividad solo deben incluirse aspectos que están relacionados con la enfermedad. El SLAM y el BILAG recogen manifestaciones que aparecen en el último mes mientras los demás recogen manifestaciones que aparecen en los últimos 10 días. Algunos de ellos incluyen variables de laboratorio pero es importante tener en cuenta que algunos pacientes con LES no presentan alteraciones analíticas. Por ejemplo, solo el 60% de los pacientes tendrán anticuerpos anti-dsDNA durante la evolución de su enfermedad (25). Los índices que presentan una validación más completa y han sido más

utilizados en ensayos clínicos y estudios de cohortes son el BILAG y el SLEDAI.

Respecto a la valoración del daño estructural suele utilizarse el índice SLICC (*Systemic lupus International Collaborative Clinics*) que se define como un cambio irreversible en un órgano o sistema causado por la enfermedad, el tratamiento o las enfermedades intercurrentes. Consta de una serie de ítems divididos en doce apartados, que reflejan las lesiones orgánicas irreversibles y no relacionadas con la actividad. Debe estar presente durante al menos 6 meses y el cambio puntuará sólo si se ha producido después del diagnóstico de LES (26).

Para evaluar la validez de criterio de los índices se ha utilizado como *gold estándar* el cambio de tratamiento o la valoración global de la enfermedad por el médico (VGM). Utilizar la VGM como *gold estándar* tiene ciertos problemas ya que diversos estudios han demostrado que existe un grado de acuerdo entre médicos muy bajo a la hora de valorar la actividad de la enfermedad en pacientes con LES (27, 28).

La mayoría de índices compuestos para valorar pacientes con LES han sido validados en el contexto de cohortes de larga duración en lugar de en ensayos clínicos (29). Aun así, en 1998 uno de los objetivos de trabajo de OMERACT (*Outcome measures in Rheumatology*) fue definir de forma preliminar las variable mínimas que debían incluirse en la evaluación de los pacientes con LES tanto en ensayos clínicos como en cohortes longitudinales de larga duración. Las variables seleccionadas fueron la actividad de la enfermedad, el daño, la calidad de vida y la toxicidad o los efectos adversos de los fármacos (30).

TABLA 2: Índices de actividad del lupus eritematoso sistémico			
NOMBRE	EXPRESIÓN	AGRUPACIÓN	AUTORES
SLEDAI <i>Disease</i> <i>Activity</i> <i>Index</i>	Descriptivo Puntuación 0-105 Manifestaciones del último mes o cambios en los últimos 10 días	9 órganos 24 ítems	Bombardier et al (31)
SLAM <i>Systemic</i> <i>Lupus</i> <i>Activity</i> <i>Measure</i>	Estratificación por grados Puntuación 0-86 Manifestaciones ocurridas en el último mes.	11 órganos 32 ítems	Liang et al (24)
ECLAM <i>European</i> <i>Consensus</i> <i>Lupus</i> <i>Activity</i> <i>Measure</i>	Manifestaciones recientes, confiere peso a 3 órganos y a la disminución del complemento por empeoramiento reciente Puntuación 0-10	8 órganos 12 ítems	Vitali et al (32) (33)
BILAG.2004 <i>British</i> <i>Isles</i> <i>Lupus</i> <i>Assessment</i> <i>Group</i>	Intención de tratar Manifestaciones del último mes	9 órganos 97 ítems, sin pesos, 4 categorías de afectación	Isenberg et al (34)
LAI.USCF/JHU <i>Lupus</i> <i>activity</i> <i>index</i>	Estratificación por gravedad Puntuación 0-3 Manifestaciones de las 2 últimas semanas	5 apartados con 1,4,4,2 y 3 categorías respectivamente	Petri et al (35)

5. LUPUS Y RIESGO CARDIOVASCULAR. ATHEROSCLEROSIS

Hasta hace algunos años, las infecciones eran la principal causa de mortalidad en los pacientes con LES, actualmente, ese lugar lo ocupa la enfermedad cardiovascular (ECV), principalmente por la mejor utilización de los corticoides y los inmunosupresores (36)(37). Este aumento de la morbimortalidad cardiovascular (CV) está relacionado con el desarrollo prematuro de una aterosclerosis acelerada. La causa de dicha aterosclerosis no está clara, pero parece que en ella no sólo jugarían un papel esencial los factores clásicos de riesgo CV, sino otros factores como la inflamación crónica, los corticoides, los autoanticuerpos o la enfermedad renal entre otros factores que más adelante explicaremos (38-40).

La ECV es muy común en la población general por encima de los 60 años. Pueden definirse 4 grupos:

1. Enfermedad coronaria, manifestada principalmente por infarto agudo de miocardio (IAM) y angina de pecho.
2. Enfermedad cerebrovascular caracterizada por ictus y accidente isquémico transitorio.
3. Arteriopatía periférica manifestada por claudicación intermitente e isquemia distal.
4. Aterosclerosis aórtica y aneurisma aórtico torácico o abdominal.

El proceso aterosclerótico se desarrolla en varias fases comenzando en la capa íntima arterial afectando progresivamente al resto de capas arteriales (Figura 2).

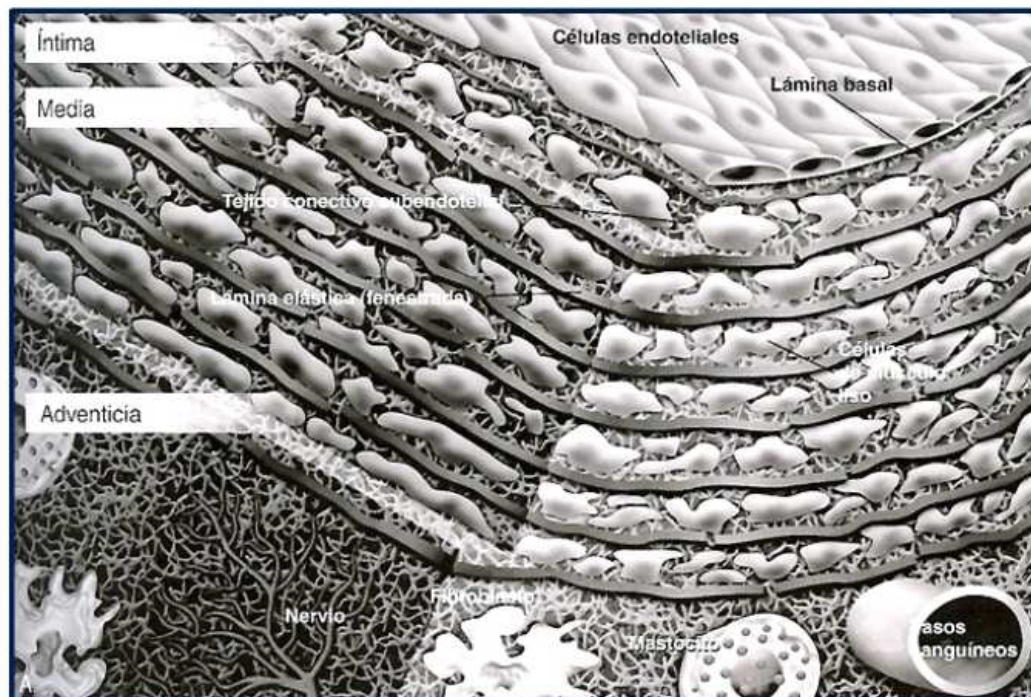


Figura 2 Anatomía vascular

EVENTOS CARDIOVASCULARES EN LES.

En 1976 Urowitz describió un patrón bimodal de mortalidad en los pacientes con LES, que consistía en una mortalidad temprana debida a la propia actividad de la enfermedad e infecciones asociadas y una mortalidad tardía debida a enfermedad isquémica coronaria (41).

Comparado con la población general, las mujeres con LES tienen 5-6 veces más riesgo de sufrir enfermedad coronaria y, las mujeres con LES y edad comprendida entre los 35-44 años, tienen 52 veces más posibilidades de presentar un infarto (42). La incidencia estimada de nuevos eventos coronarios en pacientes con LES es aproximadamente de 1,2-1,5 % por año y la tasa absoluta de episodios CV a 10 años está alrededor del 13% (43, 44). Además se ha estudiado que la posibilidad de ingreso hospitalario por IAM en mujeres con LES entre 18 y 44 años esté incrementado en 8,5 veces respecto a la población general (45).

En cuanto al riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular (ACV) en la población lúpica, probablemente se encuentre aumentado respecto a sufrir enfermedad coronaria. En un estudio con 200 pacientes lúpicos, se comprobó que el 8% de éstos tenían antecedentes de enfermedad isquémica cerebral, mientras que sólo el 3,5 % tenían historia de enfermedad isquémica cardíaca (46). Ward observó que las mujeres con LES en edad fértil tenían un riesgo dos veces mayor de lo esperado de ser ingresadas por un ACV y, comparadas con las mujeres sin LES de la misma edad, tenían una prevalencia de ictus de 10 veces mayor. La mortalidad hospitalaria por ACV en este estudio fue del 18% (45). En otro estudio, 238 pacientes con LES fueron seguidos durante 8 años, tiempo durante el cual se registraron 44 ACV (47). En definitiva, los eventos CV están aumentados en pacientes lúpicos y su origen parece multifactorial (48).

Varios estudios epidemiológicos han comprobado que los pacientes con LES presentan una mayor frecuencia de hipertensión arterial (HTA), dislipemia, tabaquismo y diabetes mellitus (DM), una mayor tendencia a la vida sedentaria y una menopausia precoz. Y a su vez, que los que han sufrido un evento CV tienen un mayor número de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos en comparación con los que no lo han padecido (43, 49, 50). A continuación, se expone el papel de los FRCV en la patogenia de la aterosclerosis en el LES.

5.1. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La presencia de HTA en LES puede ser debida a la alteración CV de la propia enfermedad, a las manifestaciones renales o bien a los fármacos que se administran para su tratamiento. Los principales fármacos utilizados son los corticoides, los inmunosupresores y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

En cuanto a la enfermedad renal, ésta es, con diferencia, la causa más frecuente de HTA secundaria. Las enfermedades autoinmunes pueden cursar a lo largo de su evolución con una afectación renal que puede llegar a ocasionar una insuficiencia renal crónica e incluso la necesidad de diálisis. La afectación renal en las enfermedades autoinmunes marca el pronóstico de la enfermedad en la mayoría de casos. Así, la afectación renal del LES es una de las principales causas de morbilidad y su frecuencia oscila entre 35-55 % (51).

DISLIPEMIA:

Se caracteriza por un descenso de HDL (*high density lipoprotein*), y niveles elevados de triglicéridos, LDL (*low density lipoprotein*) y lipoproteína lipasa (LpL), enzima encargada de hidrolizar a los triglicéridos de los quilomicrones y de las VLDL (*very low density lipoprotein*).

La HDL juega un papel principal en la protección frente a la aterosclerosis mediante varios mecanismos (52), suprimiendo la expresión de moléculas de adhesión de las células endoteliales, realizando el transporte inverso a través de su proteína básica, la apolipoproteína A-1, transportando colesterol desde las células espumosas (complejo formado por LDL oxidada y macrófago, constituyendo el núcleo de la placa ateromatosa) fuera de la pared arterial. Por último, baja la cantidad de LDL oxidada, básica en la formación de la placa ateromatosa, principalmente gracias a la paraxonasa (PON) enzima incluida en HDL. También es preciso señalar que se ha descrito un subtipo de moléculas HDL, la HDL proinflamatoria, que perdería su función antioxidante, debido a un estado inflamatorio crónica de la enfermedad autoinmune, pudiendo convertirse en un factor de riesgo adicional de desarrollo de aterosclerosis en LES, favoreciendo la oxidación de LDL, tal y como describió McMahon (53, 54).

Por otro lado, los anticuerpos anti- LDL oxidada podrían estar más elevados en los pacientes con LES y existir una buena correlación entre los

niveles de estos anticuerpos y el grosor íntima media (GIM) máximo tal y como describe en su estudio Doria et al. (40).

DIABETES MELLITUS:

La presencia de DM está aumentada en LES (43) y asocia un mayor riesgo de daño estructural irreversible en el paciente lúpico. De hecho es el único FRCV clásico que puntúa por sí mismo en el índice SLICC (26).

La obesidad y el síndrome metabólico, del que hablaremos más adelante, también se hallan en estrecha relación con la aterosclerosis lúpica.

A pesar de la prevalencia aumentada de FRCV clásicos en LES, éstos por sí solos no pueden explicar el riesgo ateroesclerótico presente en el LES (39, 43, 55). A continuación se mencionan otros factores posiblemente implicados.

5.2. OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

CORTICOIDES:

Los corticoides están relacionados con el aumento del riesgo cardiovascular (RCV) en los pacientes con LES (46, 56, 57) pudiendo provocar empeoramiento de la HTA, DM, dislipemia y obesidad. Un tiempo prolongado de su uso y una mayor número de años de evolución del LES se relaciona con una mayor predisposición a ECV (58).

Por otra parte, se podría atribuir un efecto beneficioso a los esteroides como terapia antiinflamatoria, aunque no es lo que apuntan la mayoría de los estudios. En el estudio de Roman et al. que utilizó la ecografía de carótidas

para detectar aterosclerosis subclínica, la duración de la enfermedad y un menor uso de prednisona, ciclofosfamida o hidroxiclороquina, se relacionó con mayor riesgo de aparición de placa carotídea, sugiriendo que un peor control de la actividad inflamatoria de la enfermedad podría ser un factor contribuyente al desarrollo de arteriosclerosis (39). Parece que el riesgo de aterosclerosis y el consumo de corticoides es dosis dependiente como lo demuestran varios estudios en los que dosis de prednisona mayores de 10 mg/día se asocian a una alteración en el perfil lipídico (56, 59, 60).

Finalmente, se ha de tener en cuenta que los pacientes que reciben una mayor dosis de corticoides también son los que poseen una mayor severidad o actividad del LES (61). Por tanto, es muy difícil determinar si la asociación encontrada es realmente con los esteroides o con la gravedad de la enfermedad, por lo que habrá que valorar los beneficios y riesgos de estos fármacos de manera individual.

INFLAMACIÓN:

La disfunción endotelial y la inflamación juegan un papel importante en la iniciación y desarrollo del proceso aterosclerótico. La pérdida de la integridad del endotelio induce vasoconstricción y permeabilidad del vaso, activa al sistema inmune que libera citocinas y atrae células proinflamatorias. La lesión aterosclerótica se inicia tras la respuesta inflamatoria a la entrada de lipoproteínas de baja densidad. Las LDL oxidadas suponen un estímulo proinflamatorio sobre el endotelio, induciendo la expresión de moléculas que afectan al reclutamiento de las células inflamatorias. La sobreexpresión endotelial de selectinas, citoquinas (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12), moléculas de adhesión (ICAM- 1, VCAM- 1) y la inducción de proteínas quimiotácticas (MCP- 1), favorecen el reclutamiento de monocitos, su migración y posterior diferenciación a macrófagos. Los macrófagos captan los lípidos que han sufrido modificaciones oxidativas a través de receptores específicos y se convierten en células espumosas que constituyen el núcleo de la placa ateromatosa. Así

mismo, la HDL proinflamatoria favorece el desarrollo de aterosclerosis (62) (Figura 3).

En los pacientes con LES, el daño vascular parece estar acelerado y los mecanismos para su reparación, alterados (54, 63, 64). Se ha postulado que la formación de inmunocomplejos y la activación del complemento, así como el interferón alfa, participan de forma activa en el daño endotelial y en su reparación (65, 66). La homocisteína podría relacionarse con la aparición de aterosclerosis subclínica aumentando el GIM en LES (67) y la leptina, se ha propuesto como marcador para identificar a pacientes lúpicos con riesgo de aterosclerosis (68).

La PCR puede predecir el desarrollo de eventos CV, provocar un mayor GIM y calcificación en arterias coronarias (69-71).

En un reciente estudio, se comprueba que hay un aumento de micropartículas endoteliales en pacientes con LES, producidas por las células endoteliales en respuesta a daño vascular, comparado con un grupo control. Estas micropartículas pueden disminuir con un tratamiento inmunosupresor que suprima la inflamación, pudiendo contribuir a la mejora del RCV en pacientes lúpicos (72).

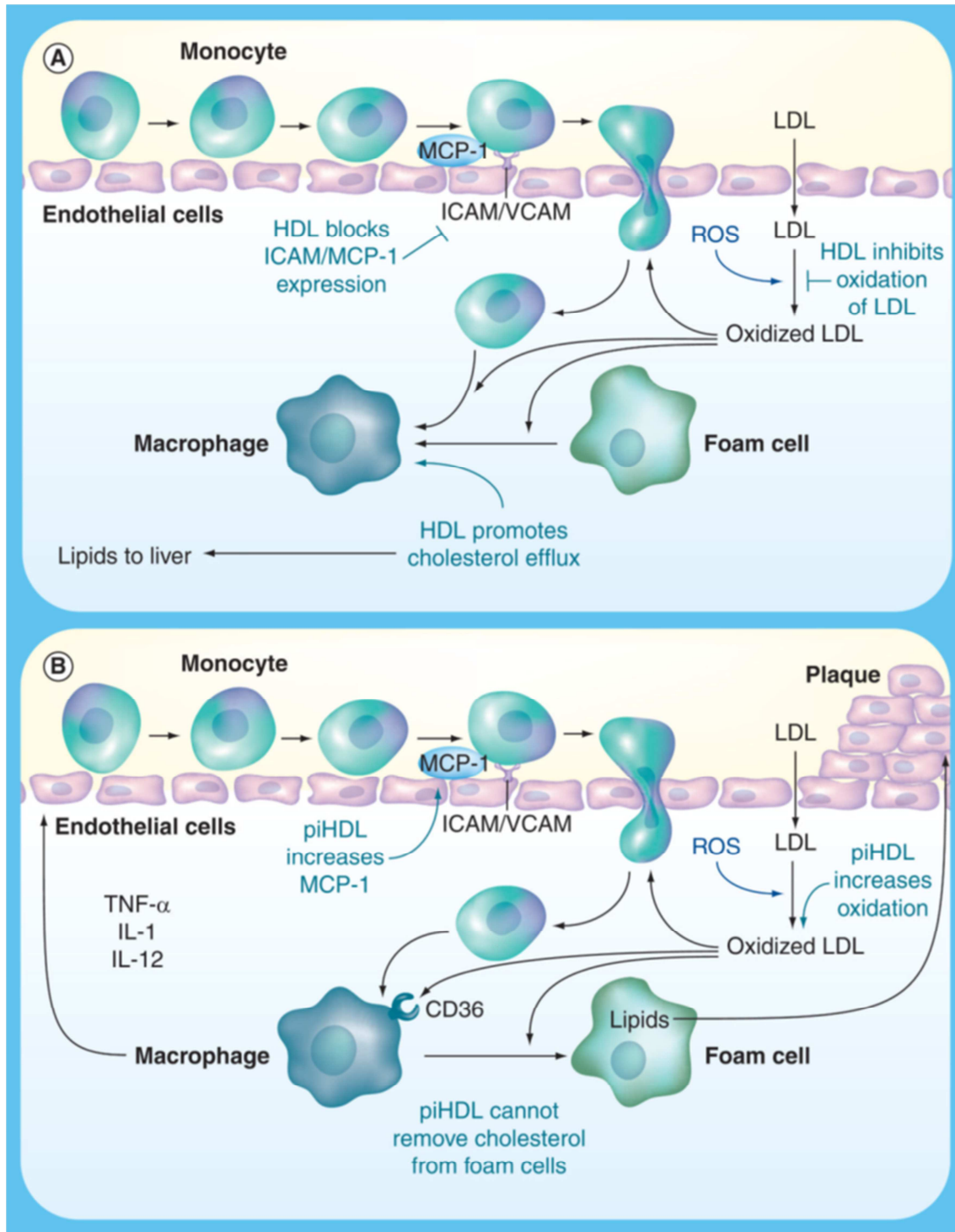


Figura 3. Patogenia de la placa de ateroma. **Imagen A:** Entrada de los monocitos en la pared vascular, oxidación de LDL y formación de la célula espumosa. HDL bloquea este proceso mediante el transporte reverso del colesterol, inhibición de oxidación de LDL y evitar la expresión de moléculas inflamatorias. **Imagen B:** HDL proinflamatoria no puede ejercer la funciones protectoras propias de HDL normofuncionante y coopera en la oxidación de LDL, la llegada de moléculas de adhesión y citocinas, la formación de células espumosas y finalmente de la placa de ateroma. Imagen procedente del artículo de McMahon et al.: *Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potencial for therapeutic intervention* (54).

SÍNDROME METABÓLICO:

Parece que la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico son más prevalentes en pacientes con LES (73, 74). La inflamación puede contribuir a esta situación. El efecto final de la resistencia a la insulina puede contribuir a la tendencia a la ateromatosis de pacientes con LES. En un reciente estudio de Parker et al, la insuficiencia renal, una dosis alta de corticoides y determinadas razas como la coreana o la hispana se asocian más estrechamente al síndrome metabólico en pacientes con LES (75).

ENFERMEDAD RENAL:

La insuficiencia renal es más común en pacientes con LES que en la población general de igual edad y sexo (49). La enfermedad renal crónica y el aumento de creatinina sérica se asocian con arteriosclerosis precoz (40). La enfermedad renal puede ser un factor importante para el desarrollo de eventos vasculares y de mortalidad (76), y podría explicar, en parte, el exceso FRCV observado en estos pacientes.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS:

Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) pueden contribuir al proceso arteriosclerótico. Los pacientes con LES y anticuerpos anticardiolipina (ACA) tienen un perfil lipídico alterado, con la fracción HDL- colesterol disminuida, así como las concentraciones de la apolipoproteína A-1, que como ya se ha mencionado es una proteína básica del complejo HDL que actúa en el transporte inverso del colesterol. Los anticuerpos anti- Apo A-1 presentan reacciones cruzadas con los ACA y pueden provocar dicha situación (77). Una función de la beta-2-glucoproteína 1 (β 2-GP1) es prevenir la captación de LDL oxidada por los macrófagos. En presencia de anticuerpos anti- β 2-GP1, los inmocomplejos formados permiten la captación de LDL- oxidada por los macrófagos, lo que facilita la formación de células espumosas y con ello la placa de ateroma (78). En el estudio de Ahmad et al, la presencia de AAF fue un factor de riesgo independiente asociado con la presencia de placa carotídea (46).

5.3. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Los péptidos natriuréticos son una familia de péptidos con acción diurética, natriurética y vasodilatadora que activan la diuresis y la natriuresis e inhiben el sistema renina angiotensina cuando se produce daño cardíaco (79). El primer péptido natriurético estudiado fue el péptido natriurético auricular (ANP) secretado por las aurículas cardíacas cuando se produce sobrecarga auricular.

El péptido natriurético cerebral o BNP (*brain natriuretic peptide*) es un polipéptido de 32 aminoácidos secretado por los ventrículos cardíacos en respuesta a determinados estímulos, el principal, la dilatación ventricular. Inicialmente se aisló en extractos de cerebro porcino pero en humanos se produce principalmente en los ventrículos del corazón. Contiene una estructura circular compuesta por 17 aminoácidos común a todos los péptidos natriuréticos. Es sintetizado como una prohormona, proBNP (108 aminoácidos), el cual es descompuesto por una furina en las moléculas activa, BNP, e inactiva, NT- proBNP de 76 aminoácidos. Tanto el pro-BNP como el BNP y el NT- proBNP pueden estar presentes en el miocardio y el plasma. El proceso de descomposición parece que se realiza en el miocardio. La vida media del NT- proBNP es de 70 minutos, unas 15 veces mayor que el BNP (80-82).

En sujetos normales, las concentraciones plasmáticas de BNP son más bajas que las de ANP. Sin embargo, comparado con el ANP, el BNP y el NT- proBNP alcanzan proporciones mucho mayores en caso de enfermedad (82). Aunque el BNP parece estar sintetizado y liberado principalmente de los ventrículos en respuesta al estrés de pared en corazones insuficientes, cantidades significativas de BNP se liberan de las aurículas (83) por lo que se podría suponer que el BNP se produce tanto en las aurículas como en los ventrículos y el lugar de síntesis principal podría ser distinto según la severidad y la causa de la cardiopatía.

La concentración de BNP se utiliza para identificar a los pacientes con riesgo alto de insuficiencia cardíaca y diagnosticar el origen cardíaco de la disnea o el rechazo agudo en la fase precoz del trasplante cardíaco. En 2008 la guía de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de fallo cardíaco, incluía al BNP y al NT proBNP entre los test diagnósticos que son útiles en pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca (84).

Por otro lado, se ha postulado que el BNP podría servir de pre- test en el estudio de disfunción ventricular izquierda asintomática y servir de indicador de cuándo realizar el ecocardiograma que confirme tal alteración (85). Pero en la actualidad, no se recomienda como técnica de despistaje en la población general para la detección de disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo (86, 87).

El valor del BNP se puede ver alterado por factores, como el ritmo circadiano, la edad, el sexo, el ejercicio y la postura corporal y algunos fármacos, como los diuréticos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los agonistas adrenérgicos, las hormonas tiroideas, los esteroides y la ingesta de sodio. Se modifica también en pacientes con insuficiencia renal, obesidad, o enfermedad pulmonar.

El BNP podría tener un papel predictor de muerte y de eventos CV en pacientes asintomáticos sin fallo cardíaco. Así, queda reflejado en un estudio prospectivo de 3346 personas sin cardiopatía en el estudio Framingham. A los 5 años de seguimiento, el 3.6% fallecía y el 2.4% padecía un primer evento CV, teniendo niveles elevados de BNP y NT- proANP aquellos que habían sufrido ictus, accidente isquémico transitorio, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca. Sin embargo no hubo relación significativa entre los niveles de BNP y eventos isquémicos coronarios (88). En otro estudio prospectivo a 5 años en individuos libres de insuficiencia renal o cardíaca, se demostró una relación entre el NT- proBNP y el desarrollo de ECV (89). Las concentraciones de BNP también podrían tener valor pronóstico en los pacientes con angina estable (90). La relación entre los péptidos natriuréticos y la ECV queda estudiada en

un metaanálisis que recoge 40 estudios con 87474 sujetos y 10625 eventos CV en el que se observa una destacada asociación entre los péptidos natriuréticos y el sufrir un evento CV (91).

En los pacientes con LES sin cardiopatía parece existir un aumento de los niveles de BNP y NT- proBNP (92-94). En el estudio de Chung et al, las concentraciones de NT- proBNP se asociaron a índices SLICC más elevados y una mayor duración de la enfermedad lúpica pero no se halló asociación con el SLEDAI, VSG, PCR, o marcadores de enfermedad vascular como la calcificación coronaria o la alteración de la rigidez arterial (92). El estudio de Karadag et al, tampoco encontró asociación entre el BNP y reactantes de fase aguda, índice SLEDAI u otros parámetros como la dosis de esteroides utilizada durante el tratamiento (93). En un estudio reciente, el NT- proBNP se asociaba inversamente al IMC y a la fracción de eyección, así como directamente a los niveles de creatinina e índice SLICC. No había asociación entre la presencia de placa de ateroma carotídea y alteraciones de la rigidez arterial, sugiriéndose que dicho marcador esté relacionado como la disfunción ventricular y no con la aterosclerosis en LES (94).

5.4. VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Para poder pautar un tratamiento adecuado que evite la progresión de la aterosclerosis en nuestros pacientes con LES, previamente debemos realizar una estratificación del RCV que valore el riesgo global. Para dicha valoración podemos utilizar, tablas de estimación, como las utilizadas en la población general o en pacientes con artropatías inflamatorias, o por otro lado, técnicas de imagen.

5.4.1. TABLAS DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN GENERAL

Las tablas de estratificación del RCV son de suma importancia dado que es necesario individualizar el riesgo para prevenir, en la medida de lo posible, un evento CV. Se trata de índices compuestos que incluyen diferentes FRCV como variables y que ofrecen una estimación directa del riesgo a 10 años de forma individualizada en población libre de síntomas.

Dado que la ECV es la primera causa de mortalidad en todos los países del mundo industrializado (95), la utilización de estas tablas ha de ser rutinaria en la práctica clínica para decidir una intervención terapéutica.

No es necesario calcular el RCV a pacientes que han padecido un evento CV, presentan diabetes, otros FRCV asociados, o enfermedad renal severa, porque dichos factores implican, por sí mismos, un RCV elevado y requieren tratamiento y control intensivo.

Entre las tablas de riesgo disponibles existen diferencias:

Framingham risk score: (96, 97)

- Calibrada para pacientes de Estados Unidos (EEUU).
- En las guías de 1998, predecía riesgo a 10 años para eventos mortales o no, de cardiopatía coronaria únicamente. En su actualización del año 2008 se incluían también los accidentes cerebrovasculares (ACV).

- Estratifica el riesgo según una acumulación de puntos en los siguientes estadios:
 1. Riesgo bajo: <10 %
 2. Riesgo moderado: 10-20%
 3. Riesgo alto: > 20%
- Un riesgo cardiovascular >10% se considera como punto de corte para recomendar iniciar una terapia.

SCORE (*Systematic Coronary risk evaluation*) (98-100): (Anexo)

- Calibrada para pacientes de Europa. Dividiéndose en dos categorías: países con alto riesgo y países con bajo riesgo, entre los que está España.
- Predice riesgo a 10 años para eventos CV, solo mortales, incluidos los ACV.
- Estratifica el riesgo según los siguientes estadios:
 1. Riesgo muy alto:
 - a. Evento CV documentado con pruebas invasivas o no invasivas (como angiografía coronaria, imagen nuclear, ecocardiograma de estrés, placa carotídea por ultrasonidos), IAM, síndrome coronario agudo (SCA), revascularización arterial, ictus isquémico, enfermedad arterial periférica
 - b. Diabetes mellitus tipo 1 o 2 con uno o más factores de RCV o lesión de órgano diana (como microalbuminuria 30- 300 mg/24h)

- c. Enfermedad renal crónica (ERC), con un filtrado glomerular (FG) $<30 \text{ ml/min/1.73m}^2$
- d. Una estimación SCORE $\geq 10\%$

2. Riesgo alto:

- a. Factores de riesgo específicos marcadamente elevados como dislipemia familiar o HTA grave.
- b. ERC moderada (FG $30\text{-}59 \text{ ml/min/1.73m}^2$)
- c. Una estimación SCORE $\geq 5\%$ y $<10\%$

3. Riesgo moderado:

- a. Una estimación SCORE $\geq 1\%$ y $< 5\%$

4. Riesgo bajo:

- a. Una estimación SCORE $<1\%$
 - Un riesgo cardiovascular $\geq 5\%$ se considera como punto de corte para recomendar iniciar una terapia.
 - Considerar los modificadores de riesgo, aquellas circunstancias que indican un riesgo mayor al obtenido por la tabla y que, por tanto, permiten corregir la puntuación obtenida en función de su

presencia; ejemplo de ellos son el sedentarismo, la obesidad, los antecedentes familiares de eventos CV.

- En personas jóvenes habrá que valorar el riesgo relativo también, no sólo el absoluto porque éste infraestima el riesgo. En ancianos ocurre al revés, se supraestima el RCV.

QRISK AND QRISK2

- Desarrollados para predecir el RCV en pacientes de diferentes grupos étnicos residentes en Inglaterra y Gales.
- Incluye parámetros como nivel socioeconómico, e historia familiar (101, 102).

REYNOLDS RISK SCORE

- Introduce un biomarcador de inflamación como es la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible (103).

TABLAS DE CALIBRACIÓN PARA LA POBLACIÓN ESPAÑOLA (104, 105)

- No han demostrado ser apropiadas para realizar una estimación del RCV en pacientes con LES.

En 2010 la *European League against Rheumatism* (EULAR) presentó una serie de medidas para el manejo del RCV en pacientes con artritis reumatoide y otras artritis inflamatorias, en las que se recomienda el uso de la tabla SCORE, y en el caso particular de la artritis reumatoide, multiplicar por un factor de 1.5, si además cumplen dos de tres criterios (duración de la

enfermedad mayor de 10 años, tener factor reumatoide (FR) o antipéptido cíclico citrulinado (antiPCC) positivo o presencia de ciertas manifestaciones extra- articulares) (106). Respecto al LES estas tablas estiman de manera insuficiente el RCV, por las características epidemiológicas de los pacientes lúpicos, la mayoría mujeres jóvenes (107).

El uso del índice de Framingham para calcular el RCV en pacientes con LES tampoco se ha demostrado adecuado. En un estudio con 308 pacientes lúpicos se calculó el RCV mediante la tabla Framingham, clasificándose 35 pacientes (11,36%) como de alto riesgo, pero tras eliminar a los pacientes con diabetes y a los que habían tenido alguna ECV previa, únicamente el 3,57 % de los pacientes se consideraron candidatos a una intervención terapéutica (108). En otro estudio, se estratifica al 99% de mujeres con LES como de bajo RCV usando dicho índice, con una media a 10 años de predicción de riesgo de 1% sin diferencias con respecto a los controles (109).

El índice de Reynolds a pesar de usar un marcador inflamatorio se ha visto que tampoco es eficaz para estimar el riesgo en pacientes con LES (110).

Por otro lado, recientemente el grupo de McMahon ha propuesto un índice llamado PREDICT (*Predictors of Risk for Elevated flares, Damage progression and Increased Cardiovascular disease in paTients with systemic lupus erythematosus*) integrado por las siguientes variables: edad ≥ 48 años, HDL proinflamatoria, leptina ≥ 34 ng/dL, “plasma soluble TNF-like weak inducer of apoptosis” ≥ 373 pg/mL, homocisteína ≥ 12 mmol/L y DM, es decir, cuatro marcadores analíticos inflamatorios y dos FRCV. Se considera un riesgo elevado para aterosclerosis tener ≥ 3 variables positivas o ser diabético más ≥ 1 variable, necesitándose más estudios en esta línea para poder estandarizar dicha medición en los paciente lúpicos (111).

Así mismo, Michelle Petri, de la Universidad *Johns Hopkins*, ha elaborado un índice con variables generales como edad, sexo y FRCV clásicos y específicas del LES, como son el SLEDAI, C3 y presencia de anticoagulante

lúpico. El estudio muestra las ventajas frente al uso del índice de Framingham. Es una herramienta por tanto muy esperanzadora pero que de momento no se encuentra disponible para uso general (112).

En la actualidad, no hay tablas que muestren un RCV real y específico en la población de LES. Hasta que dispongamos de esta herramienta, una alternativa es la aplicación de técnicas de imagen que valoren la aterosclerosis.

5.4.2. MÉTODOS DE IMAGEN PARA LA VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El largo período de inducción de la aterosclerosis hace que este trastorno sea adecuado para el estudio de la enfermedad subclínica con fines preventivos. En la última década se han desarrollado numerosas técnicas de imagen con las que podemos reconocer de una forma temprana los signos de ECV en pacientes asintomáticos. Mediante estas técnicas podemos valorar alteraciones estructurales de la pared arterial como expresión de una aterosclerosis precoz. La enfermedad aterosclerótica es difusa y generalizada, por tanto, la detección de lesiones en territorios diferentes al coronario, más accesible a la exploración (como por ejemplo las arterias carótidas o las de los miembros inferiores), parece razonable en sujetos de riesgo. Los resultados de estas técnicas, junto con la valoración de los factores de RCV comentados anteriormente, permiten una mejor estimación y estratificación individualizada del RCV y de ese modo establecer una estrategia terapéutica adecuada para reducirlo (113).

ECOGRAFÍA CAROTÍDEA: GROSOR ÍNTIMA MEDIA Y PLACA CAROTÍDEA

La aterosclerosis se va a producir principalmente en las arterias de tamaño grande y medio, caracterizándose morfológicamente por un

engrosamiento focal asimétrico de la capa más interna de la arteria, la íntima (114). La estimación del riesgo mediante ecografía carotídea se basa en la medición del grosor de íntima media (GIM) y la presencia de placas y sus características.

Las ventajas de esta técnica son múltiples. No es invasiva, es relativamente barata, y es precisa y reproducible. Se ha validado para medir “la carga de enfermedad aterosclerótica” y ayudar al manejo de la ECV (115) (116). En el estudio realizado por Naredo et al, la medición del GIM realizado en modo automático por reumatólogos no experimentados en este procedimiento, es comparable a la de cardiólogos adiestrados en la medición carotídea (117).

La presencia de consensos sobre el uso estandarizado de ecografía carotídea ha mejorado la evaluación del RCV (118, 119). Por otro lado, existen tablas con valores del GIM carotídeo en población general, extraídos de grandes cohortes americanas y europeas (*anexo*).

En estudios previos se ha demostrado la asociación del GIM carotídeo con los FRCV y con la incidencia de eventos CV en la población general (120, 121). Concretamente, los resultados de un metaanálisis han mostrado que para una diferencia absoluta del GIM carotídeo de 0.1mm, el riesgo de un futuro IAM aumentaba en un 10-15 % y el riesgo de ictus, un 13-18% (122).

En España, los valores del GIM carotídeo en población general se habían descrito en muestras de pequeño tamaño no representativas, entre los años 2005 y 2011 (123-125). Los valores del grosor de íntima media en una muestra representativa de la población española se obtuvieron, por primera vez, en un estudio transversal de base poblacional que reclutó a 3161 sujetos (el 54% mujeres), seleccionados aleatoriamente a partir del censo de población, con una media de edad de 58 años, excluyéndose a los participantes con antecedentes de ECV previa (126). El GIM carotídeo y otros valores como el índice de masa corporal, la tensión arterial o la prevalencia de

diabetes se encontraban elevados en el varón, mientras que el colesterol total y su fracción HDL fueron significativamente más altos en las mujeres. Los valores del GIM medio y máximo, tanto en mujeres como en varones, de dicho estudio figuran en el *anexo*. La edad fue el principal factor determinante del GIM carotídeo, siendo esta asociación muy clara en el subgrupo de participantes sin FRCV. La presión de pulso (diferencia entre presión arterial sistólica y la diastólica) fue otro factor determinante. El estudio español se compara con otros y menciona un estudio europeo en el que destaca que la latitud era un factor determinante del grosor carotídeo, independientemente de las diferencias entre países en cuanto a los FRCV establecidos (127). En consecuencia, los umbrales de referencia del GIM podrían ser diferentes entre distintos países o regiones. Sin embargo, el estudio destaca que sus resultados son similares a los observados en el estudio alemán CAPS, (*Carotid Atherosclerosis Progression Study*) (128), el italiano VITA, (*Vascular Interventions/Innovations and Therapeutic Advances*) (129) o el Americano ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) (120). Este último incluye el GIM carotídeo en el cálculo del RCV.

En otro estudio español de 101 pacientes con LES seguidos durante 2 años, los factores de riesgo para progresión del GIM fueron la edad en el momento del diagnóstico, y las concentraciones de C3, C5a y homocisteína (67).

En el estudio de la Universidad *Johns Hopkins* con 187 pacientes lúpicos seguidos durante 2 años, los factores relacionados con la progresión del GIM fueron la edad, la PCR ultrasensible, la presión arterial sistólica y el recuento de leucocitos. La duración de la enfermedad se relacionaba con la progresión de la placa carotídea. El estudio no demostró relación entre la actividad del LES (SLEDAI), los anticuerpos anti-DNA y antifosfolípido, y el tratamiento realizado, con la progresión de aterosclerosis subclínica (130).

Las placas de ateroma de las arterias carótidas, que se relacionan con la presencia de similares lesiones en las arterias coronarias, se encuentran en

una mayor proporción en pacientes con lupus. En una población de 197 pacientes con LES la ecografía de carótidas demostró que el 37 % tenían placas carotídeas mientras que solo aparecían en el 15% de los controles (39). En otro estudio longitudinal la prevalencia de placa carotídea se incrementaba de un 31 % al inicio del estudio, a un 40% al finalizar el período de seguimiento en 217 pacientes lúpicos seguidos durante una media de 4 años (131).

En 392 mujeres con LES sin antecedentes previos de ECV seguidas durante 8 años, se encontraron eventos CV en 17 casos y este grupo presentaba mayor GIM y más placas carotídeas (132).

Finalmente, el 17% de 83 pacientes con nefropatía lúpica tenía un aumento significativo del GIM y un 3.6% placas carotídeas. El aumento del GIM se relacionaba con la edad, la diabetes, el descenso de C4 y el aumento de la PCR ultrasensible (133).

TÉCNICAS DE VALORACIÓN DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y DE RIGIDEZ ARTERIAL:

Ambas situaciones se consideran el estadio inicial de la aterosclerosis, predisponen al desarrollo de alteraciones vasculares (134, 135) y pueden contribuir al desarrollo de la placa de ateroma.

La disfunción arterial se puede estudiar mediante la velocidad arterial mediada por flujo por ecografía Doppler o mediante ecografía de alta resolución que mide la dilatación arterial periférica mediada por flujo. Los pacientes lúpicos presentan disfunción endotelial (136, 137). Existe una relación inversa entre el GIM y la función endotelial (55). La alteración endotelial puede correlacionarse con la actividad de la enfermedad (138).

La rigidez arterial se puede estimar mediante tonometría de pulso, obteniéndose diferentes cambios en el perfil de la onda arterial determinados

por la elasticidad y otras propiedades de la arteria (139). En el estudio de Cacciapaglia et al, se demuestran mayores alteraciones en los parámetros de rigidez arterial en la pacientes con LES frente a controles sanos (140).

INDICE TOBILLO- BRAZO (ITB):

Es una medida de la presión arterial tobillo- brazo usada en la evaluación de la circulación arterial periférica. Para su cálculo se determina el cociente entre la presión sistólica a nivel del tobillo y del brazo utilizando un esfigmomanómetro y una sonda Doppler manual. Valores de ese cociente por encima de 1.4 o por debajo de 0.9 o una arteria incompresible denotan una alteración en las paredes arteriales consecuencia de aterosclerosis (141). En pacientes con LES, la prevalencia de un ITB patológico parece estar aumentada con respecto a la población general (142).

DETERMINACIÓN DEL CALCIO CORONARIO POR TOMOGRAFÍA DE HAZ DE ELECTRONES:

Se basa en la detección de calcio en las arterias epicárdicas sugestivo de aterosclerosis. En un estudio con 65 pacientes con LES y 69 controles, la prevalencia de calcificación coronaria fue significativamente mayor en los pacientes con LES (31% vs 9 %) (38). La prevalencia de calcificación coronaria fue similar (28%) en otro estudio de 75 mujeres con LES menores de 50 años y sin ECV conocida (143). El depósito cálcico coronario sería mayor en los pacientes con LES (7.2% vs 1%) y se asociaría con la edad, la duración de la enfermedad y mayores índices SLEDAI (144).

ESTUDIOS DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA:

La tomografía computerizada por emisión de fotones (SPECT) con Talio o Tecnecio permite estimar el grado de aterosclerosis coronaria y el riesgo de acontecimientos cardíacos isquémicos. Cuando a 130 pacientes con LES sin antecedentes personales de cardiopatía isquémica se les realizó un SPECT de

coronarias, se observó que hasta el 35% de ellas presentaban defectos de perfusión (145).

RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA:

Un estudio reciente, detecta mayor alteración miocárdica en LES que en controles (146).

ECOCARDIOGRAMA VENTRÍCULO IZQUIERDO:

Es la técnica de elección para valorar la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), cuya presencia se ha relacionado en pacientes hipertensos con un mayor morbilidad y mortalidad cardíaca independientemente de otros FRCV (147).

ELECTROCARDIOGRAMA DE ESFUERZO:

Según la AHA (*American Heart Association*), sería una de las pruebas más rentables que debería hacerse de entrada para descartar ECV (148).

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Al no haber guías específicas para el control de RCV en el LES, la necesidad de un estudio estandarizado que nos muestre el riesgo individual de cada paciente lúpico es importante. Es necesario saber identificar qué marcadores de RCV son más rentables en la práctica clínica. El introducir por un lado, la imagen carotídea y por otro lado, marcadores analíticos como el BNP, podrían sumar información y dar un perfil de riesgo más completo del paciente, con lo que ello implicaría, desde introducción más temprana de medicación, como consejo individualizado de RCV. En los pacientes con lupus la valoración del daño estructural mediante el índice SLICC es básica y evitar su progresión, imprescindible. Dicho índice se ve influenciado por el RCV de manera importante, quisimos saber cómo lo hacía en nuestra serie. Además, se ha querido comprobar cómo se relacionan entre ellos, factores como el BNP, el GIM y el SLICC, en una muestra representativa de población lúpica.

HIPÓTESIS

El aumento del BNP se relaciona con el desarrollo de aterosclerosis, medida mediante el GIM carotídeo y con el daño estructural, medido mediante SLICC, en el LES.

OBJETIVOS

PRINCIPAL:

- Estudiar la relación entre BNP, GIM carotídeo y SLICC, en una población de LES procedente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM).

SECUNDARIOS:

- Describir la frecuencia en una población de LES atendida en el HGUGM de:
 - a. Aterosclerosis mediante estudio del GIM carotídeo
 - b. Factores de riesgo cardiovascular
 - c. Enfermedad cardiovascular
- Estudiar los factores relacionados con el BNP, GIM y SLICC.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO:

Estudio descriptivo transversal.

POBLACIÓN:

Entre los años 2008 y 2011, se incluyeron en el estudio 83 mujeres mediante muestreo por oportunidad, que cumplían criterios para la clasificación de LES según el Colegio Americano de Reumatología de 1997 (7) , mayores de 18 años y menores de 65 años, nacidas en España y procedentes del Servicio de Reumatología del HGUGM.

Criterios de exclusión: Se excluyeron a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia; con síntomas o signos sugerentes de insuficiencia cardiaca o una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior a 45% en el ecocardiograma; con insuficiencia renal definida como un filtrado glomerular estimado inferior a 60mL/ min/ 1.73 m²; y que hubieran sido diagnosticadas de otras enfermedades reumáticas sistémicas autoinmunes. No se excluyó el síndrome antifosfolípido (SAF) asociado a LES.

Consideraciones éticas: Todas las pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado antes de incorporarse al estudio (*anexo*).

MÉTODOS:

El estudio se realizó en dos fases:

- A. En el HGUGM: Anamnesis, exploración física (registro de peso, talla y tensión arterial), extracción analítica y cumplimentación de cuestionarios de actividad (SLEDAI) y daño estructural (SLICC) (*anexo*), y encuesta epidemiológica sobre los factores clásicos de RCV realizados en la consulta externa del Servicio de Reumatología.
- B. En el Instituto de Cardiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (UCM). Estudio ecográfico de la arteria carótida común (ACC) del lado izquierdo y derecho. Dicho estudio se realizó entre 4 semanas antes y 4 semanas después de la fase A.

En el caso de que no fuera posible el traslado a la universidad por problemas de desplazamiento de las pacientes, se optó por realizar la medición carotídea en nuestro hospital a cargo de una reumatóloga con amplia experiencia en esta exploración (Dra. Esperanza Naredo) y por mí misma. En total se realizaron en el HGUGM 19 de las 59 mediciones ecográficas, en el mismo periodo de tiempo que la fase B.

VARIABLES:

Las variables del estudio fueron las siguientes:

Variables principales:

1. GIM de la carótida común derecha e izquierda (mm). (Ver en apartado de técnicas).

2. BNP (Valor normal: 0- 45 ng/L).

3. SLICC (Valor normal: 0).

Variables secundarias:

1. Edad (años).

2. Tiempo de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico (años).

3. FRCV:

a. Hipercolesterolemia: Definida por cifras de colesterol total superiores a 200 mg/dl o de fracción LDL mayor o igual a 130mg/dl (149).

b. Diabetes Mellitus: Definida como glucemias basales superiores a 126 mg/dl o síntomas de diabetes junto con una glucemia plasmática casual mayor o igual a 200 mg/dl en cualquier momento del día o una glucemia superior o igual a 200 mg/dl después de una prueba de sobrecarga de glucosa oral. La diabetes producida por corticoides queda incluida (150).

c. Hipertensión arterial: Definida como cifras persistentes de presión arterial sistólica mayores o iguales a 140 mmHg y/o

de presión arterial diastólica mayores o iguales de 90 mmHg (151).

d. Tabaquismo: Se incluyó a las pacientes fumadoras activas (>5 paquetes/ año) y a las exfumadoras de menos de 15 años.

e. Sedentarismo: Definido como menos de 2.5 horas semanales dedicado a actividad física regular, tal como caminar a paso ligero, nadar, actividades de jardín, montar en bicicleta etc. (100).

f. Sobrepeso/ Obesidad: Medido a través del IMC (kg/m^2) (100):

- i. 18.5- 24.9: Peso normal
- ii. 25- 29.9: Sobrepeso
- iii. ≥ 30 : Obesidad

4. Parámetros analíticos:

a. Bioquímicos (valores de referencia HGUGM):

- i. Fracción de colesterol LDL ($<130\text{mg/dL}$)
- ii. Fracción de colesterol HDL ($40\text{-}60\text{ mg/dL}$)
- iii. Triglicéridos ($50\text{-}150\text{ mg/dL}$)
- iv. Vitamina D ($>20\mu\text{g/L}$)
- v. PCR ($0\text{-}0.8\text{mg/dL}$)

b. Inmunológicos (valores de referencia HGUGM):

- i. Fracción de complemento C3 ($83\text{-}174\text{ mg/dL}$)

- ii. Fracción de complemento C4 (16-48 mg/dL)
 - iii. Anticuerpos antifosfolípidos:
 - 1. Anticuerpos anticardiolipina IgM (0-7 MPL U/mL) e IgG (0-10 GPL U/mL)
 - 2. Anticuerpos antibeta2glicoproteína1 IgM(0-8 U/mL) e IgG (0-8 U/mL)
 - iv. Anticuerpos anti- DNA (0-15 UI/mL)
- 5. Cuestionario de actividad clínica lúpica: SLEDAI (31)
- 6. Eventos cardiovasculares:
 - a. Cardiopatía isquémica, definida por IAM y angina de pecho, determinada por coronariografía, test de esfuerzo, pruebas analíticas y/o la valoración clínica del Servicio de Cardiología del HGUGM.
 - b. Accidente cerebrovascular, definido como ictus o accidente isquémico transitorio, determinado por tomografía axial computerizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN) y/o la valoración clínica del Servicio de Neurología del HGUGM.
 - c. Vasculopatía periférica, manifestada por claudicación intermitente y determinada por el índice tobillo brazo (ITB), ecografía Doppler y/o valoración clínica del Servicio de Cirugía Vascular del HGUGM.
- 7. Ecocardiograma transtorácico realizado por el Servicio de Cardiología del HGUGM con una antigüedad máxima de 12 meses.
- 8. Tratamientos prescritos por LES.

9. Tratamientos prescritos por RCV.

TÉCNICAS:

1. Ecografía carotídea:

La ecografía carotídea se realizó en ambas carótidas comunes con el paciente en decúbito supino con una ligera hiperextensión del cuello y la cabeza inclinada lateralmente 45 grados.

Se utilizó un equipo de ultrasonidos Aloka Prosound alfa 7 premier con una sonda linear de 10 Mhz en el Instituto de Cardiología de la UCM; y un equipo Esaote MyLab con software de radio frecuencia quality intima media thickness (QIMT; Esaote, Maastricht, Holland) con sonda linear de 7- 12 Mhz, en el HGUGM.

En el Instituto de Cardiología se utilizó un foco de profundidad a 40 mm, una velocidad de cuadro de 25Hz y compensación de ganancias alrededor de 60 dB siguiendo directrices recomendadas (119).

El GIM viene definido como la distancia existente entre la interfaz luz carotídea- íntima y la interfaz media- adventicia de la pared distal, formando una imagen de doble línea en un corte longitudinal. La placa carotídea se define como engrosamiento focal superior a 1.5 mm respecto al GIM adyacente con protrusión hacia la luz vascular (119).

En nuestro estudio se obtenían imágenes del GIM de la carótida común derecha y la carótida común izquierda. No era parte de nuestros objetivos el estudio de placas carotídeas, pues únicamente se realizaba la medición en un fragmento de la ACC y no se estudiaron sus ramas interna y externa. Si se hallaban incidentalmente, se reflejaba en la

historia y se realizaba una interconsulta al Servicio de Cirugía Vascular de nuestro hospital.

En el Instituto de Cardiología llevaron a cabo la medición, dos cardiólogos expertos en esta evaluación, los doctores María Eulalia Jiménez y Antonio Ibáñez, realizando 26 y 14 mediciones respectivamente, con el método manual (152, 153). Así, realizaban la media de 5 determinaciones, fuera de una eventual placa, a 1 cm de la bifurcación en la pared distal al foco de la ACC del lado correspondiente. En el HGUGM la llevamos a cabo dos reumatólogas expertas en esta evaluación, la Dra. Esperanza Naredo y yo misma, con un método automático, validado (117, 154-156) igualmente a 1 cm de la bifurcación carotídea sobre la pared posterior de la ACC derecha o izquierda. Se realizaron con este método 19 mediciones.

Dicha evaluación consiste en buscar la ACC en un corte transversal, una vez hallada, se rota la sonda en dirección longitudinal. La máquina proporciona una línea vertical que se posiciona en el origen del bulbo; a un cm de esta línea se sitúa una caja en el área de interés, de 15 mm con una marca en su interior que se sitúa en el centro de la luz arterial. La media y la desviación estándar (DE) del GIM de los últimos 6 ciclos cardiacos es calculado por la máquina y se reflejan en el margen izquierdo de la pantalla; en el momento que la DE es $< 20\mu\text{m}$ (estándar validado por el fabricante que asegura la idoneidad del GIM) es congelada la imagen y se obtiene la media del GIM. Este procedimiento no requiere más de 5- 10 minutos.

Para el análisis estadístico se tomó el valor máximo del grosor arterial de uno u otro lado.

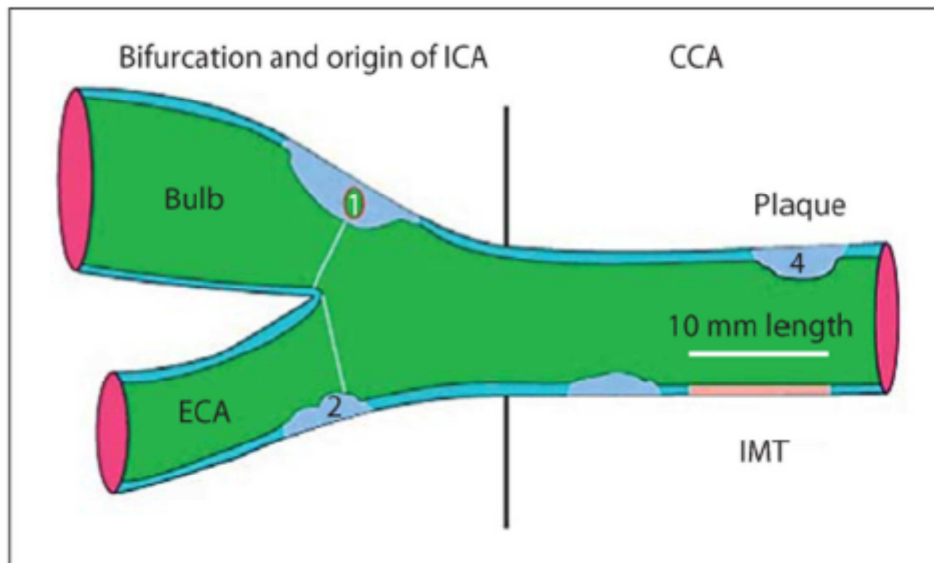


Figura 4. Representación del árbol carotídeo con medición de placa carotídea y GIM según Consenso Mannheim (119).

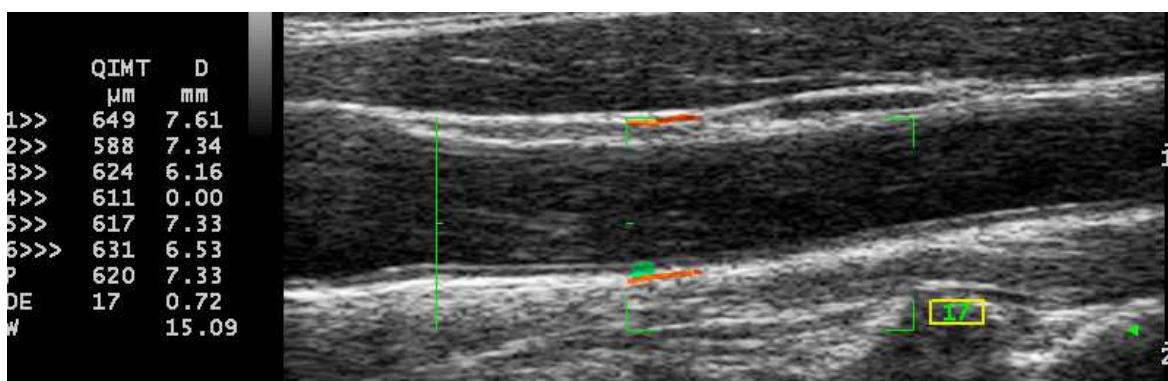


Figura 5. Medición del GIM en la carótida común. Método automático. La máquina proporciona una línea vertical en verde que se posiciona en el origen del bulbo, a un cm de ésta, se sitúa una caja en el área de interés en verde de 15 mm (w) con una marca en su interior que sitúa el centro de la luz arterial. La media (p) y la desviación estándar (DE) del GIM carotídeo (QIMT) y la media y la desviación estándar del diámetro del vaso (D) de los últimos 6 ciclos cardíacos, es calculado por la máquina y se refleja en el margen izquierdo de la pantalla. En el momento que la DE es $< 20\mu\text{m}$, parámetro que se sitúa en el cuadrado amarillo del margen inferior derecho, se congela la imagen y se obtiene la media del GIM. (Imagen propia, Dra. Marín)

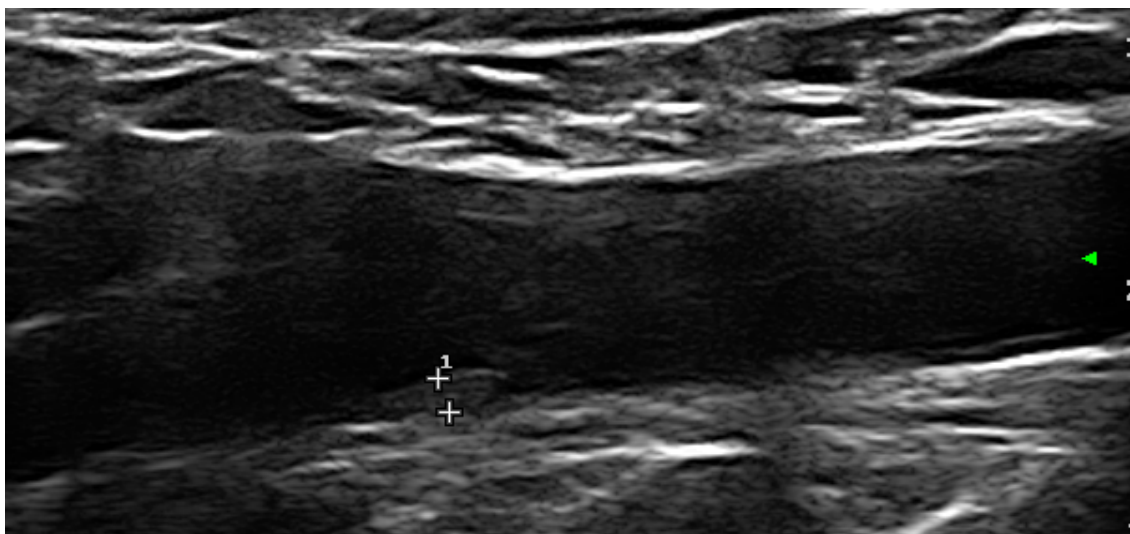


Figura 6. Placa carotídea en la bifurcación carotídea. (Imagen propia, Dra. Marín)

2. Extracción sanguínea por venopunción:

Los parámetros bioquímicos e inmunológicos se determinaron en los laboratorios de los Servicios de Análisis Clínicos e Inmunología del HGUGM, respectivamente, según los protocolos establecidos.

ESTUDIO ESTADÍSTICO:

Para todas las variables categóricas, incluyendo los tratamientos recibidos por cada paciente, se hizo un recuento de su frecuencia en la muestra y se calculó su porcentaje de ocurrencia. Se realizó la prueba χ^2 de Pearson para estudiar la relación entre hipercolesterolemia y diabetes mellitus.

Se calculó la mediana, rango intercuartil, media \pm desviación típica, y rango (mínimo - máximo) para todas las variables cuantitativas.

Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson junto con su nivel de significación estadística para todas las parejas de variables cuantitativas del estudio. También se calculó la correlación biserial-puntual para algunas parejas de variables (ver Tabla 10). Se calculó un modelo de regresión lineal con el fin de explicar la variabilidad en las puntuaciones de SLICC a partir del valor de BNP y la presencia de hipercolesterolemia.

Se aplicaron las pruebas T de Student para muestras no relacionadas y U de Mann-Whitney para comparar distintos grupos de pacientes en distintas variables cuantitativas. Asimismo se aplicó la prueba χ^2 de Pearson para estudiar la relación del SAF con distintas variables categóricas.

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS V20.0 (SPSS IBM. Armonk, NY, EEUU).

RESULTADOS

De las 83 pacientes incluidas en el estudio, se excluyeron dos pacientes por no cumplir los criterios de inclusión, una por ser mayor de 65 años y otro por tener insuficiencia cardiaca.

Características demográficas, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en los pacientes con lupus:

Todas eran mujeres de origen español, tenían $47,85 \pm 11,45$ años (rango 21- 65 años) y un tiempo de evolución de la enfermedad de $14,62 \pm 7,80$ años (rango 1- 37 años). Las características clínicas e inmunológicas según criterios ACR de las pacientes vienen reflejadas en la siguiente tabla:

Tabla 3. Criterios ACR de LES	
CRITERIOS ACR DE LES	N= 81 n (%)
MANIFESTACIONES CUTÁNEAS	75 (92,6)
MANIFESTACIONES ARTICULARES	76 (93,8)
SEROSITIS	29 (35,8)
MANIFESTACIONES RENALES (proteinuria y cilindros celulares)	31 (38,3)
MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	32 (39,5)
MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS	67 (82,7)
TRASTORNO INMUNOLÓGICO	68 (83,9)
ANTICUERPOS ANTINUCLEARES	81 (100)

(ACR: American College of Rheumatology. LES: Lupus eritematoso sistémico).

Los datos referentes al riesgo y ECV se exponen en la tabla 4, junto con datos analíticos, ecográficos y relacionados con la enfermedad, en la tabla 5 y con el SAF, en la tabla 6.

TABLA 4. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y eventos cardiovasculares (ECV)	
FRCV y ECV	n (%)
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	26 (32)
TABAQUISMO	22 (27,2)
DIABETES MELLITUS	7 (8,6)
DISLIPEMIA	35 (43,2)
SEDENTARISMO	71 (87,7)
IMC Sobrepeso	21 (25,9)
IMC Obesidad	18 (22,2)
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	1 (1,2)
ICTUS	8 (9,9)
ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA	0 (0)

(IMC: índice de masa corporal).

Tabla 5. Descriptivos muestrales de las medias para las variables cuantitativas (n=81)						
	Desviación Típica	Mediana	Media	Mínimo en la muestra	Máximo en la muestra	Rango intercuartil
CARACTERÍSTICAS:						
Edad (años)	11,45	47,00	47,85	21	65	17,0
Tiempo Evolución (años)	7,80	14,00	14,62	1	37	9,5
VARIABLES PRINCIPALES:						
Marcador cardiaco:						
BNP (ng/L)	51,85	25,00	42,42	2	285	30,0
Grosor íntima media (GIM):						
CCI GIM (mm, n = 59)	0,13	0,59	0,59	0,40	0,91	0,2
CCD GIM (mm, n = 59)	0,14	0,60	0,59	0,34	1,10	0,2
CC GIM max, (mm, n = 59)	0,14	0,60	0,63	0,40	1,10	0,2
Índices de daño y actividad:						
SLICC	1,65	1,00	1,23	0	9	2,0
SLEDAI	3,26	2,00	3,59	0	18	2,5
VALORES TENSIONALES Y ANALÍTICOS:						
TA Sistólica (mmHg)	16,13	121,00	119,43	92	164	23,0
TA Diastólica (mmHg)	11,63	78,00	77,51	49	118	13,5

HDL (mg/dL)	17,09	60,00	63,15	31	106	23,0
LDL (mg/dL) (n = 80)	30,49	110,50	109,70	41	227	28,5
Triglicéridos (mg/dL)	48,06	91,00	101,67	42	301	59,5
C3 (mg/dL)	27,28	92,50	90,94	15,90	159,00	37,9
C4 (mg/dL)	6,99	16,10	16,50	1,70	34,40	8,9
Anti DNA (UI/mL)	70,99	8,80	30,19	0,40	487,00	24,8
PCR (mg/dL)	0,75	0,30	0,59	0,10	4,35	0,6
Vitamina D (µg/L)	11,70	19,80	21,84	4	100	10,8

(CCI: carótida común izquierda, CCD: carótida común derecha, CC GIM max: carótida común grosor intima media máximo, TA: tensión arterial)

Tabla 6. Síndrome antifosfolípido (SAF)	
SAF: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SEROLÓGICAS	n (%)
SAF	14 (17,3)
TROMBOSIS	16 (20)
ACL IgG	19 (23,5)
ACL IgM	12 (14,8)
AB2GP IgG	16 (19,8)
AB2GP IgM	8 (9,9)

ACL: anticuerpo anticardiolipina. AB2GP: Anticuerpo antiB 2 glicoproteína

Los principales FRCV fueron la vida sedentaria (87,7%), la hipercolesterolemia (43,2%), la hipertensión arterial (32%) y el tabaquismo (27,2%). El 25,9% presentaba sobrepeso y el 22,2% obesidad. Un 8,6 % eran diabéticas (Figura 7).

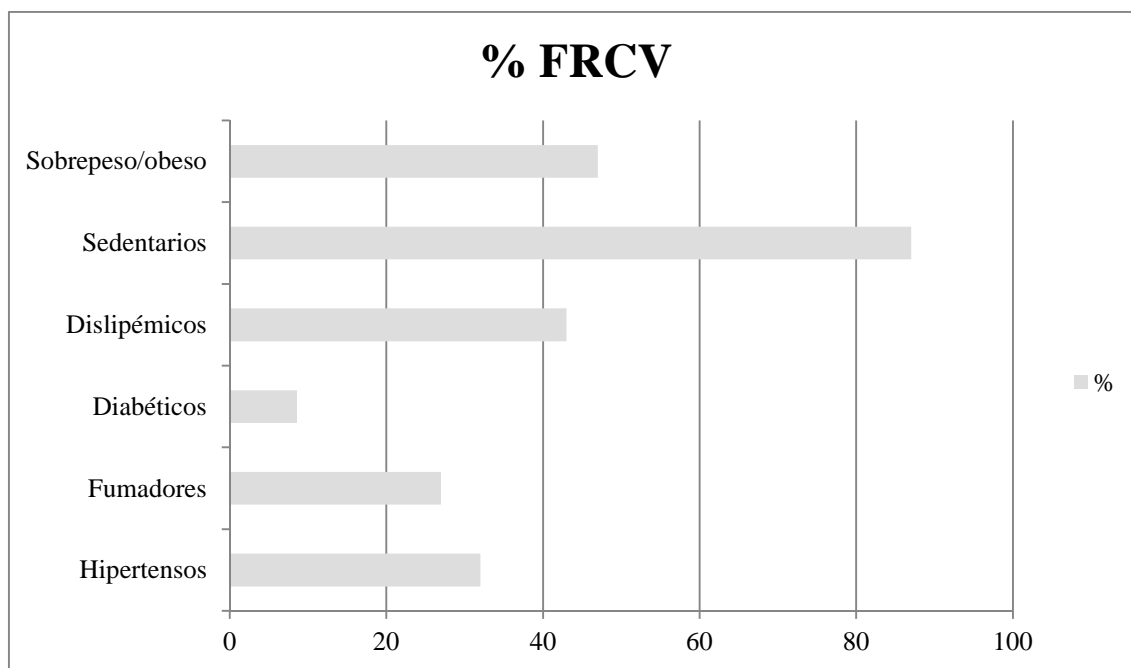


Figura 7. Porcentajes de FRCV clásicos en la población con LES.

Sólo 1 paciente sufrió un evento isquémico coronario y 8 (9,9%) sufrieron un ictus. Ninguno presentó arteriopatía periférica.

Tratamientos recibidos en los pacientes con LES:

Respecto a los tratamientos tanto para el control de los FRCV como para la enfermedad autoinmune quedan reflejados en la tabla 7.

Los tratamientos concomitantes eran los siguientes:

- Antiagregantes, principalmente ácido acetilsalicílico 100 mg: 16 pacientes (19,8%).

- Anticoagulación oral: 15 (18,5%).
- Hipolipemiantes, principalmente estatinas: 27 (33,3%).
- Hipoglucemiantes (insulina o antidiabéticos orales): 4 pacientes (4,9%), los otros 3 pacientes diabéticos se controlaban con dieta.
- Hipotensores, principalmente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS): 20 (24,7%).

Respecto a los fármacos para el control del LES que recibían en el momento del estudio:

- Hidroxicloroquina: 44 pacientes (54,3%).
- Azatioprina: 18 (22,2%).
- Micofenolato: 11 (13,6%).
- Prednisona < 10 mg al día: 49 (60,5%).
- Prednisona ≥10 mg al día: 9 (11,1%).
- Terapias biológicas: 16 (19,8%)
 - Rituximab
 - Abatacept
 - Anti-TNF alfa
- El 6,2% realizaba tratamiento con otras terapias como Metotrexato, Inmunoglobulinas intravenosas o Ciclosporina.
- El 4,9% no recibían ningún tipo de terapia farmacológica.

Tabla 7. Tratamientos pautados (n = 81)		
	Frecuencia en la muestra (n)	Prevalencia en la muestra (%)
Antiagregantes	16	19,8
Anticoagulantes orales	15	18,5
Antidislipemiantes	27	33,3
Antihipertensivos	20	24,7
Tratamientos Biológicos	16	19,8
Hidroxiclороquina	44	54,3
Azatioprina	18	22,2
Micofenolato Mofetil	11	13,6
Prednisona < 10mg	49	60,5
Prednisona ≥ 10mg	9	11,1
Hipoglucemiantes	4	4,9
Otros tratamientos	5	6,2
Sin tratamiento	4	4,9

Características del BNP, GIM y SLICC:

Se midió el GIM carotideo en 59 pacientes (40 en el Instituto de Cardiología de la UCM y 19 en el HGUGM) de las 81 a las que se realizó analítica sanguínea. El resto de las pacientes no acudió a la cita programada para el estudio ecográfico. La media (\pm DE) del GIM de la ACC derecha fue de $0,59 \pm 0,14$ mm y en el lado izquierdo fue de $0,59 \pm 0,13$ mm. La media (\pm DE) del GIM máximo de entre las dos arterias fue de $0,63 \pm 0,14$ mm, su mediana de 0,60 mm y el rango 0,40- 1,10 mm.

Se objetivaron placas como hallazgo casual en 4 pacientes, a las que se remitió a Cirugía Vascular para un estudio más detallado. A una paciente se le detectó un nódulo tiroideo por lo que se remitió a Endocrinología.

Para el análisis de datos se decidió escoger el valor máximo de entre las dos arterias, pues si hacíamos una media entre ambos lados se infravaloraba el valor del GIM. No se estratificó por edades pues la muestra era pequeña. Además, se decidió hacer los análisis en base al valor cuantitativo del GIM de nuestro estudio, pues en momento actual, no contamos con puntos de corte de GIM establecidos para población lúpica.

La media (\pm DE) de BNP fue $42,42 \pm 51,85$ ng/L (rango 2-285), cercana al límite patológico (valor normal: 0-45 ng/L).

El valor medio (\pm DE) de SLICC fue de $1,23 \pm 1,65$ (rango 0-9), principalmente por manifestaciones neurológicas, trombosis venosa y diabetes.

Relación entre BNP, GIM y SLICC:

Se halló un valor estadísticamente significativo para la correlación de Pearson entre el valor de BNP y la escala SLICC: $r=0,335$, $n= 81$, $p<0,001$. Este valor indica que una mayor concentración de BNP se asocia con valores más altos en la escala SLICC en la población. Partiendo de este resultado, se construyó un modelo de regresión lineal con la intención de explicar la variabilidad en la puntuación de SLICC a partir del valor de BNP. La tabla 8 recoge los coeficientes de este modelo. Incluyendo sólo el BNP en el modelo, se consigue explicar un 11% de la variabilidad en las puntuaciones de SLICC ($R^2_{\text{corregido}} = 0,11$). Al añadir la hipercolesterolemia (variable dicotómica: presencia/ausencia) como predictora, el coeficiente de determinación aumenta a $R^2_{\text{corregido}} = 0,208$. Esto indica que a partir del valor de BNP y la presencia de hipercolesterolemia se puede explicar casi el 21% de la variabilidad en las puntuaciones en SLICC ($n = 81$).

Tabla 8. Coeficientes del modelo de regresión lineal (n = 81)			
Coeficiente	Valor	IC 95%	p
Intersección	,309	-,194 – ,811	,225
BNP	,010	,004 – ,017	,001
Hipercolesterolemia	1,122	,468 – 1,776	,001
$R^2_{\text{corregido}} = ,208$			

Este modelo de regresión lineal permite hacer predicciones de las puntuaciones en la escala SLICC a partir del valor de BNP e hipercolesterolemia de cada caso.

El coeficiente no estandarizado para BNP es $b_{\text{BNP}} = 0,010$. Esto significa que por cada ng/l de BNP, la predicción para la puntuación en SLICC aumenta en 0,010 puntos. El coeficiente no estandarizado para la hipercolesterolemia es $b_{\text{col}} = 1,122$. Esto significa que cuando a una persona se le detecta hipercolesterolemia, su valor pronosticado en SLICC es 1,122 puntos más que para una persona sin hipercolesterolemia. Los coeficientes para ambas predictoras son significativos ($p = 0,001$). La interacción entre ambas variables no mejora las predicciones del modelo significativamente. Ninguna otra de las variables, cuantitativas o categóricas, aporta capacidad predictiva al modelo.

Al comparar los valores de GIM máximo en el grupo con y sin hipercolesterolemia, se encontró que la media del grupo sin hipercolesterolemia (0,590 mm) era significativamente menor a la del grupo con hipercolesterolemia (0,691 mm). El valor del estadístico de contraste es $t_{57} = -2,845$, $n = 59$, $p < 0,001$.

Por otro lado, también se encontró relación estadísticamente significativa entre diabetes e hipercolesterolemia. La tabla 9 recoge las contingencias entre los niveles de estas dos variables.

Tabla 9. Relación entre diabetes e hipercolesterolemia					
			Diabetes		Total
			Ausencia	Presencia	
Hipercolesterolemia	Ausencia	n	46	0	46
		% del total	56,8%	0,0%	56,8%
	Presencia	n	28	7	35
		% del total	34,6%	8,6%	43,2%
Total	n		74	7	81
	% del total		91,4%	8,6%	100,0%

El valor de chi cuadrado para la tabla 9 es $\chi^2=10,07$, $p<0,01$, lo que indica que estas dos variables están relacionadas en la población. Se observa que en ausencia de hipercolesterolemia, no se da tampoco diabetes.

Relación entre variables principales y variables secundarias:

En la tabla 10 se muestran las correlaciones de Pearson (r) para estas variables. También se calculó la correlación biserial- puntual para algunas parejas de variables.

Existe una relación directa entre:

- BNP y SLICC ya explicada en páginas anteriores con $r=0,335$, $p<0,001$. Así como BNP y niveles de antiDNA, $r=0,367$, $p<0,01$.

- Ictus y BNP, PCR, antiDNA y SLICC. La asociación más fuerte se ve entre SLICC e ictus ($r=0,535$, $p<0,01$). Marcadores de actividad clínica como son el anti DNA y la PCR también muestran relación ($r=0,244$, $p<0,05$, $r=0,255$, $p<0,05$ respectivamente). El aumento de BNP también se relaciona con mayor frecuencia de ictus ($r=0,271$, $p<0,05$).
- GIM máximo y edad, hipercolesterolemia y PCR. Se observa que el GIM máximo se relaciona estrechamente con la edad, de manera lineal, así, a mayor GIM, mayor edad ($r=0,484$, $p<0,01$) de igual modo, a mayor valor de GIM máximo, más presencia de hipercolesterolemia ($r=0,353$, $p<0,01$). Respecto a la PCR se observa un $r=0,349$ con una $p<0,01$.
Otra relación a destacar es la producida entre GIM y las fracciones C3 y C4 del sistema de complemento ($r=0,390$, $p<0,01$ para ambos).
- SLICC e hipercolesterolemia ($r=0,347$, $p<0,01$), así como con la PCR ($r=0,473$, $p<0,01$) y el tiempo de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico ($r=0,280$, $p<0,05$). A parte de las ya mencionadas con BNP y presencia de ictus.

Se observa una relación inversa entre la concentración de anticuerpos anti DNA y de las fracciones C3 y C4 del sistema de complemento. A mayor valor de anti- DNA, mayor depleción de complemento ($r=-0,378$, $p<0,01$, $r=-0,370$, $p<0,01$ respectivamente). No se evidenció relación entre el BNP y el GIM.

Tabla 10. Correlaciones de Pearson entre las variables

	Edad	Tiempo Evolución	BNP	GIM max (n = 59)	SLICC	SLEDAI	Tabaq.	HTA	Diabetes	Hipercol.	Ictus	C3	C4	Anti DNA	PCR
Edad															
Tiempo Evolución	,324**														
BNP	,176	,009													
GIM max (n = 59)	,484**	,191	,092												
SLICC	-,045	,280*	,335**	,101											
SLEDAI	-,211	-,052	,073	-,269*	,139										
Tabaquismo	-,082	-,221*	-,188	,136	,014	,017									
HTA	,100	,013	,076	,159	,176	-,003	-,063								
Diabetes	,012	,021	-,140	-,010	,063	,120	,207	,071							
Hipercolesterolemia	,176	,188	,023	,353**	,347**	,156	,196	,148	,353**						
Ictus	-,174	-,037	,271*	-,177	,535**	,131	-,109	,216	-,102	,045					
C3	,296**	,161	-,313**	,390**	-,159	-,384**	,107	-,068	,160	,090	-,173				
C4	,157	,040	-,189	,390**	-,030	-,434**	,072	-,064	,011	,020	-,081	,661**			
Anti DNA	-,151	-,269*	,367**	-,172	,024	,339**	-,150	,210	,071	,086	,244*	-,378**	-,370**		
PCR	,304**	,158	,058	,349**	,473**	,104	,132	,034	,019	,197	,255*	,121	,207	,067	
Vitamina D	,200	,217	-,137	-,075	-,005	-,049	-,088	,037	,096	-,041	-,070	,086	-,031	-,043	,020

n = 81; *p < ,05; **p < ,01. BNP: péptido natriurético cerebral. GIM max: grosor íntima media máximo. HTA: hipertensión arterial

Síndrome antifosfolípido e ictus:

Ocho pacientes sufrieron ictus. De ellos, la mitad tenían SAF. A continuación se pone en relación el SAF con distintas variables en esta submuestra de ocho pacientes mediante la comparación de los subgrupos con y sin SAF en estas variables.

La tabla 11 compara las medias de las variables cuantitativas GIM, BNP y SLICC. El reducido tamaño muestral hace imposible cualquier inferencia estadística sobre la población. Se informa de estos datos a modo descriptivo. En los pacientes con ictus el valor medio de BNP, tanto en ausencia de SAF como en presencia ($70\pm 76,22$ ng/L como $99,25\pm 124,26$ ng/L respectivamente) está muy por encima del valor de BNP de la muestra en general ($42,42\pm 51,85$).

Tabla 11. Relaciones entre SAF y variables cuantitativas en pacientes con ictus (n = 8)

	IMT		BNP (ng/L)		SLICC	
	no SAF	SAF	no SAF	SAF	no SAF	SAF
n	4	1	4	4	4	4
Media	,56	,50	70,00	99,25	4,25	3,50
Mediana	,55	,50	43,50	44,50	3,00	2,00
Desv, típ,	,11		76,22	124,26	3,20	3,00
U Mann-Whitney	1,5		7		4,5	
p	0,717		0,773		0,278	

La Tabla 12 muestra la relación entre SAF y los FRCV. Al igual que ocurre con las variables cuantitativas, el pequeño tamaño muestral hace que en ningún caso se encuentre una relación significativa.

Tabla 12. Relaciones entre SAF y variables categóricas en pacientes con ictus(n=8)							
		Síndrome Antifosfolípido			Chi	gl	p
		ausencia	presencia	Total	cuadrado		
Tabaquismo	ausencia	4	3	7	1,14	1	0,285
	presencia	0	1	1			
	Total	4	4	8			
Tensión Alta	ausencia	1	2	3	0,53	1	0,465
	presencia	3	2	5			
	Total	4	4	8			
Diabetes	ausencia	4	4	8			
Hipercolesterol emia	ausencia	2	2	4	0,00	1	1,000
	presencia	2	2	4			
	Total	4	4	8			
IMC	normopeso	1	4	5	4,80	2	0,091
	sobrepeso	1	0	1			
	obesidad	2	0	2			
	Total	4	4	8			
Sedentarismo	ausencia	1	1	2	0,00	1	1,000
	presencia	3	3	6			
	Total	4	4	8			

Por otro lado, al estudiar el SAF con la proporción de ictus, se observa que se relacionan íntimamente ($\chi^2 = 6,646$, $p = 0,027$) (Tabla 13). Dicho valor alcanza significación estadística e indica que estas dos variables están relacionadas en la población a la que esta muestra pertenece. Los pacientes

SAF tienen mayor porcentaje de ictus que los no SAF, por lo que es razonable pensar que en la muestra haya más ictus de lo esperable debido a la presencia de SAF. Pero dado que hay solo 4 SAF, la proporción de ictus no se ha incrementado mucho. La estimación de pacientes con ictus si no hubiera ninguno con SAF sería de: 81 (pacientes en la muestra) * 0,06 (proporción de ictus en pacientes no SAF) \approx 5, en lugar de los 8 que encontramos.

Tabla 13. Contingencias entre síndrome antifosfolípido (SAF) e ictus

			Ictus		Total
			ausencia	presencia	
SAF	Ausencia	Recuento	63	4	67
		% dentro de SAF	94,0%	6,0%	100,0%
		% dentro de ictus	86,3%	50,0%	82,7%
	Presencia	Recuento	10	4	14
		% dentro de SAF	71,4%	28,6%	100,0%
		% dentro de ictus	13,7%	50,0%	17,3%
Total	Recuento	73	8	81	
	% dentro de SAF	90,1%	9,9%	100,0%	
	% dentro de ictus	100,0%	100,0%	100,0%	

DISCUSIÓN

Actualmente la principal causa de muerte en el LES es la ECV. En esta población hay un especial riesgo para sufrir eventos isquémicos coronarios y sobre todo cerebrales si lo comparamos con la población general. El lupus confiere un riesgo 52 veces mayor de sufrir infarto agudo de miocardio en el grupo de 35- 44 años, de 8,5 veces la posibilidad de ser hospitalizado por esta causa en mujeres en edad fértil y de 5 veces la de sufrir una enfermedad coronaria, todo ello a edad más temprana que lo descrito en la población general (42, 45). Así mismo, los accidentes cerebrovasculares parecen más frecuentes que la enfermedad coronaria en esta enfermedad (46). Si se compara con las mujeres sin LES de la misma edad la prevalencia de ictus es 10 veces mayor (45).

En el registro internacional del grupo SLICC, con un total de 1629 mujeres diagnosticadas de LES, figuran 157 eventos CV registrados en 115 pacientes y de éstos un tercio se deben a aterosclerosis. El RCV se incrementa un 0,5% por año, alcanzando un 4,4% a los 10 años de seguimiento (157).

En nuestra serie, solo un paciente (1,2%) sufrió isquemia coronaria y 8 (9,9%) sufrieron ictus durante un periodo medio de $14,62 \pm 7,80$ años de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico.

El riesgo incrementado de ECV en el LES no puede ser únicamente explicado por la mayor presencia de FRCV clásicos en esta población. La propia actividad de la enfermedad y otros FRCV no clásicos pueden justificar la aterosclerosis aumentada en el LES y por tanto la mayor incidencia de ECV (39, 43, 55). En la población general sin cardiopatía estructural, uno de

los factores que se relacionaría con la aparición de eventos CV, podría ser el BNP y su fragmento amino terminal (88, 89, 91, 158, 159). Se ha observado aumento de estos niveles en los pacientes lúpicos y su relación con la aparición de eventos cerebrovasculares y con la progresión del índice de daño SLICC (92-94) .

En la actualidad no disponemos de tablas específicas de RCV para la población lúpica. Una alternativa es la aplicación de técnicas de imagen para la valoración de la aterosclerosis. El estudio del GIM carotídeo es una herramienta eficaz para detectar de manera precoz el riesgo CV en los pacientes lúpicos (122).

Las características demográficas y clínicas de las pacientes incluidas en esta serie, son similares a las publicadas en nuestro entorno, en la mayoría de los aspectos. Entre ellas destacamos la del Euro- lupus (160), la del RELESSER (161) y otra cohorte de pacientes con LES del Hospital Gregorio Marañón (Tabla 14).

Tabla 14. Criterios ACR de LES según diferentes series. (ACR: *American College of Rheumatology*. LES: Lupus eritematoso sistémico. M: Manifestaciones. Tno: Trastorno. ANAs: anticuerpos antinucleares. HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón. RELESSER: Registro de lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología. ND: No disponible.

CRITERIOS ACR DE LES	TESIS (n= 81) (%)	HGUGM (n=248) (%)	RELESSER (161) (n= 3679) (%)	EURO- LUPUS (160) (n= 1000) (%)
LESIONES CUTÁNEAS	92,6	87,9	76	45,6
ARTRITIS	93,8	88,3	78	48,1
SEROSITIS	35,8	29,4	29	16
M. RENALES (proteinuria y cilindros celulares)	38,3	38,3	34	27,9
M. NEUROLÓGICAS	39,5	28,6	8	19,4
M. HEMATOLÓGICAS (Anemia/ leucopenia/ Linfopenia/trombocitopenia)	82,7	83,9	80	18,2*
TNO. INMUNOLÓGICO	83,9	70,2	84	ND
ANAS	100	100	99	ND

*no incluye leucopenia ni linfopenia

1. Factores de riesgo cardiovascular en LES:

Los pacientes con LES presentan una mayor frecuencia de HTA, hiperlipemia, tabaquismo y DM, una mayor tendencia a la vida sedentaria, y en el caso de las mujeres, a una menopausia precoz (43, 49, 50). Los principales FRCV en esta serie son, en orden de frecuencia, el sedentarismo, la hiperlipemia, la HTA, el tabaquismo y el sobrepeso.

Recientemente se ha publicado el registro nacional de pacientes con LES de la Sociedad Española de Reumatología, el RELESSER (161) un registro multicéntrico con recogida retrospectiva de datos de una amplia muestra representativa de adultos con LES en el que se han incluido 4.024 pacientes lúpicos procedentes de 45 centros españoles. Los pacientes con LES definido o que cumplían más de 4 criterios de LES según el consenso de ACR de 1997 (7) suponían un total de 3679 (90% mujeres), de éstos fumaban o lo habían hecho en algún momento el 41%, sufrían HTA el 29 %, dislipemia el 31%, DM el 5% y algún evento CV (enfermedad vascular periférica, cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular) el 10%. Si lo comparamos con nuestra población, el 27% fumaba o lo había hecho en algún momento, el 32% tenía HTA, el 8.6% tenía DM, el 43% hipercolesterolemia, y había sufrido un evento CV en torno al 10%, al igual que ocurría en el RELESSER. Según la Sociedad Española de Cardiología (162), en población general española femenina durante la primera década del siglo XXI, el 35% fumaba o lo había hecho en algún momento, el 39 % eran hipertensas, el 11% sufría DM y el 40% hipercolesterolemia. En nuestra serie hay más pacientes con hipercolesterolemia y menos pacientes fumadores que en los estudios mencionados (figura 8).

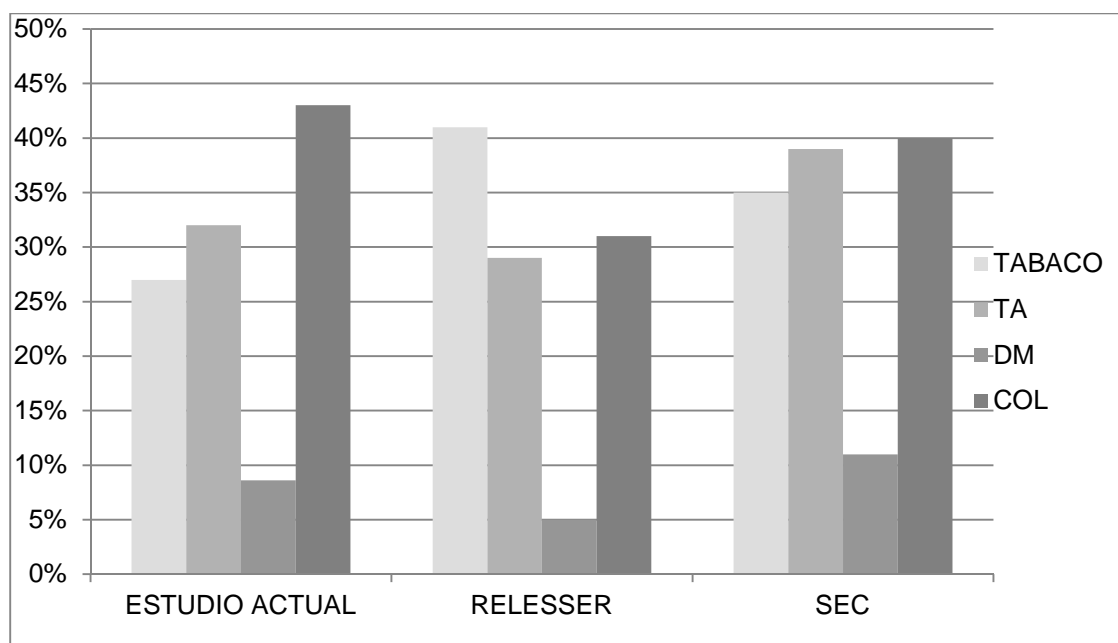


Figura 8. Comparativa de prevalencia de FRCV en población española, entre estudio ACTUAL, estudio RELESSER y estudio en la población GENERAL según la Sociedad Española de Cardiología. Tabaco incluye en la actualidad o en algún momento. TA: tensión arterial. DM: Diabetes Mellitus. Col: hipercolesterolemia.

El número de pacientes en tratamiento con hidroxiclороquina en nuestro estudio (54,3%) es bajo. Este fármaco es útil para prevenir los brotes de la enfermedad, aumentar la supervivencia y frenar la aterosclerosis (163), reduciendo los niveles de triglicéridos, colesterol total, VLDL y LDL y aumentando la fracción HDL (164-166). Además inhibe la agregación plaquetaria y previene la activación plaquetaria inducida por AAF (167). Los pacientes que reciben una dosis de prednisona >10 mg/día, tienen mayores niveles de colesterol y triglicéridos, mientras que los pacientes que reciben una dosis menor, presentan un perfil lipídico menos alterado (44, 56, 59). Incluso, a dosis bajas, la prednisona podría tener un efecto protector ante la aterosclerosis por su efecto antiinflamatorio sobre la pared vascular (40, 168). Por ello, la utilización de hidroxiclороquina y la mínima dosis eficaz de corticoides (169) puede ser muy útil en el control de la hiperlipemia en el LES. El estudio sugiere una relación directa entre el GIM carotídeo y los pacientes

que tenían el colesterol total alto, de hecho fue con el único FRCV con el que se vio asociación.

Todos los pacientes con DM de la muestra tienen hipercolesterolemia, lo que sugiere que ambos factores de riesgo están íntimamente relacionados y, como se ha sugerido, podría haber predisposición genética en los pacientes diabéticos a sufrir hipercolesterolemia (170).

Los AAF pueden contribuir al proceso arteriosclerótico. Los pacientes con LES y ACA tienen un perfil lipídico alterado, con el HDL- colesterol y la apolipoproteína A-1 disminuidas. Los anticuerpos anti- Apo A-1 presentan reacciones cruzadas con los ACA y pueden provocar dicha situación (77). En presencia de anticuerpos anti- β 2-GP1, los inmunocomplejos formados permiten la captación de LDL- oxidada por los macrófagos, lo que facilita la formación de la placa de ateroma(78).

En el estudio de Svenungsson et al, observaron que los pacientes con LES y eventos CV tenían una mayor frecuencia de anticoagulante lúpico positivo (171). En el estudio de Ahmad et al, la presencia de AAF fue un factor de riesgo independiente asociado con la presencia de placa carotídea (46). En un estudio reciente realizado con 58 pacientes con LES y SAF secundario y 62 pacientes únicamente lúpicos, se encontró que los pacientes del primer grupo tenían un GIM más elevado que los que padecían únicamente LES (172). En otro estudio los pacientes con SAF primario, tienen un mayor GIM comparado con los controles lo que predispone a sufrir un ictus (173). Otros estudios, sin embargo, no han encontrado una asociación tan clara entre AAF y aterosclerosis subclínica (39, 174). En

nuestro estudio el número de pacientes con SAF es pequeño y no puede analizarse dicha asociación.

2. Índice de daño lúpico SLICC

El valor del índice SLICC fue de $1,23(\pm 1,65)$ (rango 0-9), principalmente por manifestaciones neurológicas, trombosis venosa y diabetes. La tabla 15 muestra la comparación de los índices SLICC en varios estudios de RCV. Parece haber una relación directa entre la PCR y el índice de daño lúpico SLICC (26), esto es a mayor inflamación, mayor daño estructural. Además hay una fuerte asociación entre SLICC e ictus. Se ha de recordar que el índice SLICC recoge entre sus 41 ítems, manifestaciones isquémicas como son el ACV, la angina, el IAM, y la claudicación vascular periférica. Nosotros sólo encontramos asociación con el ictus porque en nuestra muestra de pacientes sólo uno sufrió una angina y ninguna vasculopatía periférica. Por otro lado, sufrir DM también puntúa en el índice de daño SLICC, sin embargo nosotros no detectamos una relación entre ambas variables, suponemos por la escasez de pacientes diabéticos en la muestra.

3. Péptido natriurético cerebral:

Otros estudios encuentran cifras aumentadas del BNP en la población lúpica. Así en el estudio de Chung et al. el valor medio de NT- proBNP era mayor en mujeres con LES: 44,8 (rango 6,8- 134,6) pg/ml, respecto a los varones: 2,3 (rango 1,6- 6) pg/ml; $p=0,02$; y respecto a controles: mujeres

12,1 (rango 2- 47,9) pg/ml y varones 1,6 (rango 1,6- 58, 6) pg/ml; $p= 0,46$). En resultado es similar en los estudios de Karadag et al. [mediana de BNP: 17,9 (rango 5- 211) pg/ ml vs. mediana 14,7 (rango 5- 39,7) pg/ ml; $p= 0,033$] y Goldenberg et al. [mediana del NT- proBNP 82,5 pg/ml (media \pm DE 346,1 \pm 1.251, rango 5- 12.905] (92-94). La elevación de BNP se ha observado igualmente, en otras enfermedades reumatológicas, como son las artropatías inflamatorias (175-177). El valor medio de BNP en nuestro estudio fue $42,42 \pm 51,85$ ng/L (rango: 2-285) cercano al límite patológico (valor normal: 0-45 ng/L). Hay factores como el sexo femenino y el IMC bajo que pueden influir en los valores de BNP, pero los más importantes son la disfunción cardíaca, la insuficiencia renal y la edad avanzada (178). Estas tres últimas situaciones han sido excluidas en esta serie por lo que dicho aumento podría deberse a aterosclerosis.

En los pacientes con LES puede haber una predisposición para la disfunción ventricular *per se* que no tiene por qué relacionarse con la presencia de coronariopatía, valvulopatía o presencia de FRCV, y que en muchos casos es asintomática (179). Este hecho podría aumentar los valores de BNP, en concreto en los casos de disfunción cardíaca muy precoz indetectable por ecocardiografía. Es posible que este aumento de BNP se relacione con el desarrollo de ECV pero debe confirmarse en estudios prospectivos.

Por otro lado, el hecho de no haber encontrado relación entre el BNP y GIM, marcador de aterosclerosis subclínica, podría deberse a varias razones:

- La primera que las concentraciones de BNP no aumentaran hasta que el GIM se viera más alterado.
- Segunda, que el GIM sea un marcador subrogado débil de RCV, y que la relación sea más sólida con la presencia de placa carotídea (180, 181).
- Tercera, que no haya asociación entre el BNP y la presencia de aterosclerosis (en este caso medida mediante GIM, y en otros casos mediante rigidez arterial, placa carotídea, calcio coronario etc.), como algunos estudios sugieren (92, 94).

Sí encontramos relación entre BNP y SLICC al igual que en otras series (92, 94). Esta relación sugiere que los pacientes más graves y con mayores secuelas de la enfermedad, y por tanto, con mayor SLICC, tienen valores de BNP más elevados. Dicha asociación apoya que este marcador cardiaco pueda utilizarse para prever el daño estructural en pacientes con LES.

Por otro lado, aunque hay una relación directa entre BNP y anti DNA e inversa con el C3, el BNP no se relaciona con el índice lúpico de actividad SLEDAI. Esto puede deberse a que dicho índice puntúa solo 2 para la elevación de anti DNA y 2 para el descenso del complemento, aunque puede que no exista tal relación, como muestran los estudios de Maksimowicz (182) y Chung (92).

El BNP se asocia con los ECV, en concreto con el ictus, en esta serie. Hay estudios en población general que también muestran dicha relación (88, 91, 158, 159) pero, hasta la fecha, no hemos encontrado esta asociación en LES. Desconocemos si se asocia con cardiopatía isquémica ya que solo la presenta un paciente.

4.GIM carotídeo:

En nuestro estudio la media (\pm DE) del GIM máximo fue de 0,63 mm (\pm 0,14 mm) con un rango de 0,4 mm-1,1 mm. La media (\pm DE) de edad fue de 47,85 años (\pm 11,45 años). Se decidió excluir a la población mayor de 65 años para evitar la progresión del GIM relacionada con la edad. En la tabla 15 se comparan estudios en los que se mide el GIM en pacientes con LES, aunque hay que tener en cuenta que algunos de ellos basan sus resultados en el GIM medio y no máximo como es nuestro caso, y que existen diferencias metodológicas entre los estudios.

Tabla 15. Características de diferentes estudios de riesgo cardiovascular en población lúpica. DE: desviación típica. LES: lupus eritematoso sistémico. GIM: grosor intima media. ACC: arteria carótida común. ECV: enfermedad cardiovascular. ND: no disponible. IQR: rango intercuartílico. * Hace la media del GIM procedente de la ACC, de la bifurcación, y de la arteria carótida interna. ** SLICC modificado excluyendo los puntos procedentes de ECV

FUENTE	EDAD MEDIA (DE y/o rango) años	NÚMERO TOTAL LES (% MUJERES)	DURACIÓN MEDIA LES (DE y/o rango) años	Raza caucásica	ECV excluidos	GIM medio ACC (DE) mm	GIM máximo ACC (DE) mm	SLICC (DE y/o rango)
Estudio actual, Marín	47,85 (11,45) (21- 65)	81 (100)	14,62 (7,8) (1- 37)	100%	no	0,59 (0,14) (n=59)	0,63 (0,14) (n= 59)	1,23 (1,65) (0- 9)
Kiani et al (130)	44,3 (11,4)	187 (92)	ND	61%	si	0,57 (0,10)	ND	ND
Sazliyana et al (133)	33,6 (10)	83 (92,8)	7,6 (5,5)	0%	no	ND	0,6 (0,2)	0 (IQR 1)
Rua- Figueroa et al (67)	41,5 (11,7) (19- 76)	101 (94,1)	12,2 (6,5)	ND	no	0,37 (0,08)	ND	1,15 (1,60) (0-8)
Cacciapaglia et al (140)	47 (11) (30-66)	33 (100)	13 (8)	100%	si	0,7 (0,2)	ND	2,8 (1,5)
De Leeuw et al (183)	37 (14)	74 (85)	8,2 (2,8- 14,8)	ND	si	0,61 (IQR 0,12)	0,73 (IQR 0,16)	0 (0-1)
Thompson et al (131)	45,1 (10,3)	217 (100)	10,5 (7,5)	89%	no	0,632 (0,13) *	ND	1,2 (1,5)**

Se consideró la posibilidad de establecer un punto de corte para el valor del GIM, de forma que los pacientes con un valor máximo inferior o igual a dicho punto de corte se consideraran integrantes del “grupo de GIM normal”, y las personas con un valor superior a dicho punto de corte se consideraran “grupo de GIM patológico”. Se exploró esta posibilidad usando varios puntos de corte, como 0,6 mm (nuestra mediana en la muestra) ó 0,7 mm (grosor máximo de la ACC en menores de 65 años según el estudio Edinburgh (118, 184). Encontramos que el punto de corte era irrelevante. Las variables para las que se encontró una diferencia significativa entre el grupo de GIM normal vs patológico, fueron exactamente las mismas que mostraron una correlación de Pearson significativa con el GIM cuantitativo. Dado que una variable cuantitativa es mucho más informativa que su versión categórica, se optó por descartar la categorización en base a GIM y en su lugar, utilizar la variable cuantitativa.

Se decidió igualmente, no estratificar por rangos de edad la muestra con LES por tratarse de un número reducido de pacientes. Otros estudios que lo hacen partían de una población mucho mayor. Por lo que no segmentamos la población para no perder potencia estadística.

La utilización de dos técnicas ecográficas distintas para medir el GIM carotídeo, no supone una limitación dado que el método automático ha demostrado ser superponible al manual y estar perfectamente validado (117, 154-156).

El valor medio del GIM de la ACC izquierda y derecha fue similar, aunque al principio del estudio había una cierta predisposición al aumento del GIM de la ACC del lado izquierdo, tal y como observaba Foerch (185). Esto puede deberse a la situación anatómica de la ACC izquierda, a una respuesta adaptativa vascular a la HTA o a un mayor riesgo de aterosclerosis *per se*. En nuestra opinión, sería preferible escoger el valor máximo del GIM de entre ambos lados, en vez de hacer una media del lado izquierdo y derecho para no infraestimar el RCV del paciente.

En España, Grau et al. (126) encontraron que el GIM carotídeo y otras variables como el IMC, TA o DM estaban elevados en el varón, mientras que el colesterol total y la fracción HDL eran mayores en la mujer. La edad fue el principal factor relacionado con el GIM carotídeo, al igual que en nuestro estudio.

Es importante resaltar que la disponibilidad de límites de referencia del GIM carotídeo podría ser útil para evaluar la presencia de una enfermedad subclínica en la práctica clínica. Los umbrales de referencia del GIM pueden variar dependiendo de las características demográficas, prevalencia de los FRCV y la latitud (127). En España, un estudio longitudinal de dos años de duración en pacientes con LES (67) observó un incremento significativo del GIM relacionado con la duración de la enfermedad, la edad al diagnóstico, así como los niveles incrementados de homocisteína y complemento C3 y C5a.

4.1 Valor del GIM en la detección sistemática del RCV:

Dos metaanálisis recientes (180, 181), concluyen que no hay rentabilidad suficiente para realizar de rutina el GIM en ACC en población general pues no aporta beneficio a la hora de predecir ECV transcurridos 10 años. Si el seguimiento se prolongara 20-30 años sí podría ser rentable. Según las recomendaciones del consenso Mannheim (119), la ecografía carotídea estaría indicada en aquellos pacientes asintomáticos con riesgo intermedio CV (según índice de Framingham o SCORE), síndrome metabólico o historia familiar de ECV. En todo caso no se recomienda en los pacientes con ECV ya establecida o en los que no vaya a cambiarse la estrategia terapéutica.

Por otro lado, parece que la detección de placa carotídea es mejor predictor de ECV que el aumento de GIM carotídeo y que la presencia de calcio coronario (186-188). Por esta razón o porque hubiera pocos eventos isquémicos en nuestra muestra, no se ha encontrado asociación entre GIM y

ECV. El meta-análisis en población lúpica realizado por Tyrrell et al en 2010 muestra como el GIM está aumentado con respecto a los controles (189).

4.2 Relación entre el GIM y el complemento:

El proceso inflamatorio participa en la aterosclerosis y el complemento es la vía final común tanto para la inflamación fisiológica como patológica (190, 191). Curiosamente, el GIM carotídeo se asocia con las concentraciones séricas del complemento. Es decir, a mayor GIM, mayores niveles de C3 y C4. Cabría esperar que la relación fuera inversa, dado que niveles depleccionados de complemento se asocian con actividad lúpica. Otros estudios en pacientes con LES, relacionan C3 con rigidez arterial (174), C3 y placa carotídea (131, 182), C3 y GIM (67) o tanto C3 como C4 y GIM (192), como en nuestro estudio. Las posibles explicaciones serían:

- El complemento podría actuar de reactante de fase aguda inflamatorio, como lo hace la PCR que también se encuentra relacionada de manera lineal con el GIM en nuestro estudio.
- En la patogenia de la aterosclerosis se produjera una estimulación de la síntesis de complemento pero que éste no se activara y por tanto no se consumiera.
- En la patogenia de la aterosclerosis se produjera una activación importante del sistema de complemento con un aumento del consumo,

activándose un mecanismo compensatorio de mayor producción de C3 y C4 que enmascarara dicha depleción.

4.3 Relación del GIM con la PCR:

El aumento de la PCR se asocia significativamente a valores más elevados de GIM, como en el estudio de Selzer (174). Esta relación da idea nuevamente de la asociación directa entre inflamación y aterosclerosis (69-71), por lo que evitar la inflamación en nuestras pacientes lúpicos, podría retrasar o reducir el proceso aterosclerótico.

El estudio presenta varias limitaciones. No se han considerado los fármacos inmunosupresores utilizados por el paciente en el pasado. Algunos habían recibido pulsos intravenosos de corticoides o ciclofosfamida, pudiendo modificar el GIM carotídeo (193). Por otra parte, aunque fueron excluidas las principales causas de elevación de BNP, otros factores no excluidos como la enfermedad pulmonar, la obesidad o determinados fármacos, pudieron alterar los niveles de BNP. En todo estudio transversal puede haber un sesgo de selección, aunque todos los pacientes procedían del Servicio de Reumatología del mismo hospital y su selección se hizo al azar. El diseño transversal no permite estimar una asociación causal, serían necesarios estudios longitudinales para determinar la asociación causal entre BNP y eventos CV. Por otro lado, el objetivo de nuestro estudio fue medir exclusivamente el GIM carotídeo, quedando relegada la medición de placas de ateroma.

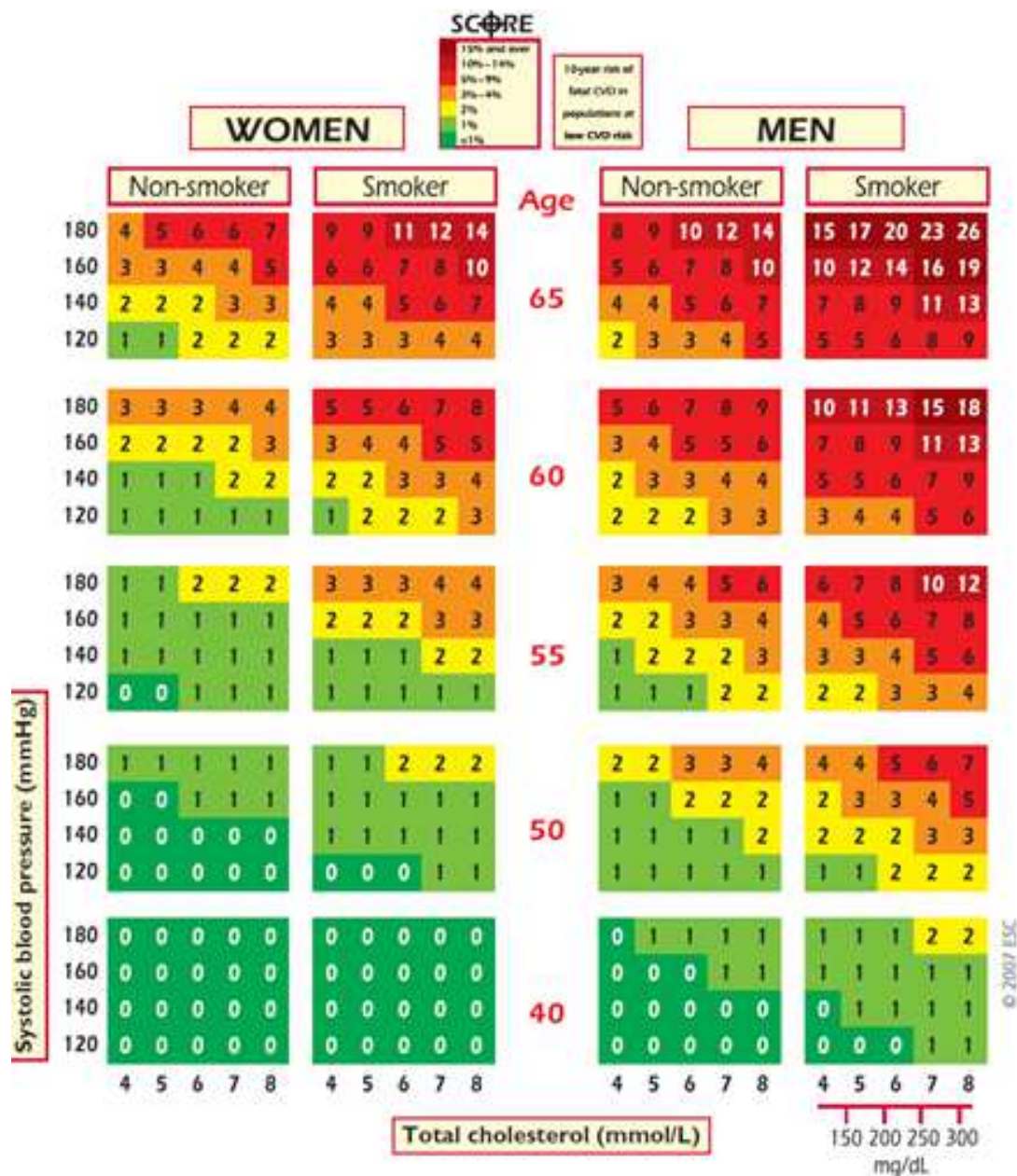
CONCLUSIONES

- El péptido natriurético cerebral se podría relacionar con sufrir eventos isquémicos cerebrales en pacientes con LES.
- El péptido natriurético cerebral podría tener relación con el índice de daño irreversible SLICC en pacientes lúpicos.
- El péptido natriurético cerebral y el grosor íntima media carotídeo no tendrían relación en este estudio.
- La edad sería el factor determinante más potente del grosor íntima media carotídeo.
- El complemento se podría relacionar de forma directa con el grosor íntima media carotídeo, contribuyendo en el desarrollo de aterosclerosis subclínica en el paciente lúpico.
- La inflamación medida mediante PCR, se asociaría con la aterosclerosis y el daño estructural en LES.

ANEXOS

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR: TABLA DEL SISTEMA SCORE (100)

Tabla SCORE: riesgo a 10 años de ECV mortal en poblaciones con bajo RCV (España) basado en los siguientes factores: edad, sexo, tabaquismo, tensión arterial y colesterol total. Hay que señalar que el riesgo total de eventos CV (mortales + no mortales) será aproximadamente 3 veces mayor que los valores dados.



VALORES DEL GROSOR INTIMA MEDIA DE LA ARTERIA CARÓTIDA COMÚN SEGÚN GRANDES COHORTES AMERICANAS Y EUROPEAS. Stein et al. (118)

Common carotid artery carotid intima-media thickness values and percentiles from large **NORTH AMERICAN COHORT STUDIES**

A. Mean far wall common carotid artery carotid intima-media thickness values from the

Atherosclerosis Risk in Communities Study(194) Right												
Age, y/percentile	White male			White female			Black male			Black female		
	45	55	65	45	55	65	45	55	65	45	55	65
25th	0.496	0.572	0.648	0.476	0.542	0.608	0.514	0.614	0.714	0.518	0.578	0.638
50th	0.570	0.664	0.758	0.536	0.616	0.696	0.604	0.724	0.844	0.588	0.668	0.748
75th	0.654	0.774	0.894	0.610	0.710	0.810	0.700	0.850	1.000	0.664	0.764	0.864
Left												
Age, y/percentile	White male			White female			Black male			Black female		
	45	55	65	45	55	65	45	55	65	45	55	65
25th	0.524	0.588	0.652	0.472	0.540	0.608	0.530	0.610	0.690	0.494	0.558	0.622
50th	0.598	0.684	0.770	0.538	0.622	0.706	0.614	0.714	0.814	0.566	0.646	0.726
75th	0.690	0.806	0.922	0.610	0.710	0.810	0.704	0.840	0.976	0.644	0.748	0.852

B. Maximum far wall common carotid artery carotid intima-media thickness values from the Bogalusa Heart Study(195)

Right																
Age, y/percentile	White male				White female				Black male				Black female			
	25	30	35	40	25	30	35	40	25	30	35	40	25	30	35	40
25th	0.611	0.636	0.662	0.687	0.562	0.586	0.611	0.635	0.637	0.675	0.712	0.750	0.616	0.650	0.685	0.719
50th	0.663	0.702	0.740	0.779	0.633	0.654	0.676	0.697	0.719	0.756	0.793	0.830	0.682	0.718	0.754	0.790
75th	0.768	0.807	0.845	0.884	0.717	0.735	0.754	0.772	0.839	0.884	0.929	0.974	0.750	0.793	0.837	0.880
Left																
Age, y/percentile	White male				White female				Black male				Black female			
	25	30	35	40	25	30	35	40	25	30	35	40	25	30	35	40
25th	0.577	0.617	0.658	0.698	0.554	0.586	0.618	0.650	0.640	0.676	0.713	0.749	0.587	0.629	0.670	0.712
50th	0.655	0.707	0.760	0.812	0.621	0.657	0.693	0.729	0.736	0.774	0.812	0.850	0.646	0.691	0.736	0.781
75th	0.763	0.814	0.864	0.915	0.660	0.713	0.766	0.819	0.794	0.844	0.894	0.944	0.714	0.768	0.822	0.876

C. Maximum near and far wall common carotid artery carotid intima-media thickness Values from the CHS Study (Alice M. Arnold, PhD, personal communication, December 2006)

Age, y/percentile			Male	Female						
	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
25th	0.94	0.95	1.00	1.03	1.05	0.87	0.89	0.92	0.96	0.99
50th	1.03	1.07	1.10	1.15	1.18	1.96	0.99	1.03	1.05	1.12
75th	1.16	1.21	1.25	1.30	1.32	1.07	1.10	1.16	1.19	1.28

D. Common carotid artery carotid intima-media thickness values from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Study (Robyn L. McClelland, PhD, personal communication, January 2007)(196)

Mean far wall-right																
Age, y/percentile	White male				White female				Black male				Black female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.52	0.57	0.65	0.72	0.51	0.55	0.65	0.72	0.58	0.61	0.71	0.74	0.55	0.60	0.65	0.71
50th	0.62	0.68	0.77	0.83	0.58	0.65	0.75	0.83	0.67	0.74	0.85	0.85	0.64	0.71	0.76	0.83
75th	0.71	0.81	0.92	0.97	0.67	0.76	0.87	0.93	0.80	0.92	0.99	1.02	0.74	0.81	0.92	0.96

Continued

Age, y/percentile	Chinese male				Chinese female				Hispanic male				Hispanic female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.54	0.56	0.62	0.66	0.55	0.54	0.59	0.67	0.53	0.60	0.65	0.71	0.51	0.57	0.65	0.63
50th	0.64	0.70	0.73	0.79	0.60	0.63	0.71	0.77	0.62	0.67	0.78	0.81	0.58	0.69	0.76	0.78
75th	0.73	0.83	0.92	0.98	0.70	0.77	0.84	0.96	0.73	0.82	0.90	0.92	0.67	0.77	0.87	0.92
Mean far wall–left																
Age, y/percentile	Chinese male				Chinese female				Hispanic male				Hispanic female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.55	0.57	0.62	0.69	0.49	0.52	0.58	0.64	0.55	0.61	0.68	0.72	0.51	0.58	0.62	0.68
50th	0.63	0.70	0.72	0.84	0.58	0.63	0.71	0.76	0.64	0.72	0.80	0.86	0.58	0.68	0.72	0.77
75th	0.73	0.84	0.86	0.97	0.67	0.72	0.87	0.94	0.75	0.85	0.98	0.97	0.68	0.79	0.86	0.91
Age, y/percentile	White male				White female				Black male				Black female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.54	0.57	0.67	0.71	0.50	0.55	0.63	0.70	0.56	0.63	0.69	0.72	0.54	0.59	0.63	0.68
50th	0.63	0.69	0.81	0.85	0.58	0.64	0.73	0.80	0.69	0.75	0.82	0.85	0.63	0.67	0.76	0.78
75th	0.78	0.82	0.95	1.00	0.67	0.75	0.85	0.94	0.81	0.92	0.99	1.02	0.73	0.80	0.90	0.91
Maximum far wall–right																
Age, y/percentile	White male				White female				Black male				Black female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.61	0.66	0.73	0.83	0.59	0.66	0.77	0.82	0.66	0.72	0.79	0.83	0.63	0.72	0.72	0.79
50th	0.72	0.79	0.89	0.94	0.67	0.74	0.88	0.94	0.77	0.83	0.94	0.96	0.74	0.83	0.87	0.94
75th	0.87	0.94	1.05	1.11	0.79	0.88	1.00	1.07	0.89	1.05	1.11	1.13	0.87	0.94	1.05	1.10
Age, y/percentile	Chinese male				Chinese female				Hispanic male				Hispanic female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.66	0.63	0.66	0.72	0.62	0.61	0.66	0.72	0.61	0.67	0.72	0.78	0.61	0.67	0.72	0.72
50th	0.75	0.79	0.83	0.90	0.72	0.72	0.80	0.88	0.74	0.82	0.88	0.89	0.67	0.77	0.87	0.88
75th	0.86	0.94	1.05	1.07	0.83	0.82	0.94	1.05	0.87	0.95	1.05	1.05	0.78	0.91	1.00	1.03
Maximum far wall–left																
Age, y/percentile	White male				White female				Black male				Black female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.64	0.68	0.77	0.77	0.61	0.66	0.72	0.82	0.66	0.72	0.82	0.83	0.62	0.66	0.72	0.77
50th	0.73	0.79	0.90	0.97	0.67	0.77	0.84	0.94	0.79	0.86	0.93	0.95	0.72	0.78	0.84	0.89
75th	0.89	0.94	1.09	1.12	0.78	0.88	1.00	1.11	0.94	1.04	1.11	1.11	0.86	0.94	1.03	1.00
Age, y/percentile	Chinese male				Chinese female				Hispanic male				Hispanic female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.65	0.64	0.72	0.77	0.61	0.61	0.66	0.72	0.62	0.72	0.77	0.77	0.61	0.66	0.72	0.77
50th	0.75	0.79	0.81	0.94	0.72	0.73	0.82	0.83	0.72	0.83	0.94	0.94	0.66	0.77	0.83	0.88
75th	0.88	0.95	1.00	1.06	0.80	0.83	0.96	1.05	0.88	0.97	1.11	1.11	0.78	0.89	0.97	1.02

Y, years. All values are in mm.

Common carotid artery carotid intima-media thickness values and percentiles from large **EUROPEAN COHORT STUDIES**

A. Mean far wall common carotid artery carotid intima-media thickness values from the AXA

Study(197, 198) Right common carotid artery

Age, y/percentile	Male				Female			
	<30	31-40	41-50	>50	<30	31-40	41-50	>50
25th	0.39	0.42	0.46	0.46	0.39	0.42	0.44	0.50
50th	0.43	0.46	0.50	0.52	0.40	0.45	0.48	0.54
75th	0.48	0.50	0.57	0.62	0.43	0.49	0.53	0.59

Left common carotid artery

Age, y/percentile	Male				Female			
	<30	31-40	41-50	>50	<30	31-40	41-50	>50
25th	0.42	0.44	0.50	0.53	0.30	0.44	0.46	0.52
50th	0.44	0.47	0.55	0.61	0.44	0.47	0.51	0.59
75th	0.49	0.57	0.61	0.70	0.47	0.51	0.57	0.64

B. Mean far wall common carotid artery carotid intima-media thickness values from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (Matthias W. Lorenz, MD, personal communication, December 6)(128)

Age, y/percentile	Male							Female						
	25	35	45	55	65	75	85	25	35	45	55	65	75	85
25th	0.515	0.585	0.634	0.68	0.745	0.814	0.83	0.524	0.575	0.619	0.665	0.718	0.771	0.807
50th	0.567	0.633	0.686	0.746	0.83	0.914	0.937	0.567	0.615	0.665	0.719	0.778	0.837	0.880
75th	0.633	0.682	0.756	0.837	0.921	1.028	1.208	0.612	0.66	0.713	0.776	0.852	0.921	0.935

C. Maximum* far wall common carotid artery carotid intima-media thickness values from the Edinburgh Artery Study (F. Gerald R. Fowkes, MBChB, PhD, personal communication, November 2006)(184)

Age, y/percentile	Male					Female				
	60-64	65-69	70-74	75-79	>80	60-64	65-69	70-74	75-79	>80
25th	0.60	0.70	0.70	0.70	0.80	0.60	0.60	0.70	0.70	0.72
50th	0.80	0.80	0.80	0.90	1.00	0.70	0.80	0.80	0.90	0.90
75th	0.90	1.00	1.00	1.20	1.20	0.80	0.90	0.90	1.00	1.40

Y, years. All values are in mm.

*Maximum of right or left common carotid artery.

VALORES DEL GROSOR INTIMA MEDIA DE LA ARTERIA CARÓTIDA EN POBLACIÓN ESPAÑOLA (Grau et al. (126).

Percentiles of Mean and Maximal all Carotid, Comon Carotid, Carotid Bulb and Internal Carotid Intima-Media Thickness (mm) in **WOMEN** (N=1708)

	AC IMT		CCA IMT		CB IMT		ICA IMT	
	Mean	Maximal	Mean	Maximal	Mean	Maximal	Mean	Maximal
Percentile 5	0.509	0.554	0.501	0.542	0.508	0.558	0.463	0.500
Percentile 10	0.540	0.589	0.535	0.576	0.546	0.599	0.493	0.534
Percentile 25	0.597	0.651	0.595	0.642	0.613	0.676	0.549	0.599
Percentile 50	0.678	0.740	0.680	0.733	0.712	0.780	0.629	0.691
Percentile 75	0.785	0.856	0.789	0.851	0.834	0.918	0.738	0.808
Percentile 90	0.891	0.976	0.904	0.977	0.978	1.074	0.865	0.940
Percentile 95	0.978	1.073	0.988	1.067	1.081	1.206	0.955	1.050

AC, all carotid; CB, carotid bulb; CCA, common carotid artery; ICA, internal carotid artery; IMT, intima-media thickness

Percentiles of Mean and Maximal all Carotid, Common Carotid, Carotid Bulb and Internal Carotid Intima-Media Thickness (mm) in **MEN** (N=1453)

	AC IMT		CCA IMT		CB IMT		ICA IMT	
	Mean	Maximal	Mean	Maximal	Mean	Maximal	Mean	Maximal
Percentile 5	0.521	0.567	0.510	0.543	0.521	0.573	0.475	0.512
Percentile 10	0.553	0.600	0.544	0.585	0.562	0.613	0.506	0.546
Percentile 25	0.615	0.667	0.607	0.654	0.636	0.695	0.564	0.612
Percentile 50	0.702	0.763	0.696	0.751	0.741	0.807	0.649	0.708
Percentile 75	0.814	0.883	0.815	0.875	0.869	0.950	0.765	0.833
Percentile 90	0.918	1.006	0.927	0.999	1.006	1.117	0.879	0.962
Percentile 95	1.000	1.103	1.014	1.097	1.116	1.262	0.968	1.068

AC, all carotid; CB, carotid bulb; CCA, common carotid artery; ICA, internal carotid artery; IMT, intima-media thickness

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO:

Detección precoz de enfermedad cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico

Investigadores:

Dr. Luis Carreño, Dr. Miguel Ángel García-Fernández

Teléfono de contacto:

Dr. Francisco Javier López Longo

686.71.47.33

INVITACIÓN A PARTICIPAR

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen aumentado el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular). Se solicita su colaboración para estudiar este RCV. Se le pide que otorgue su consentimiento para utilizar sus datos clínicos, analíticos y los resultados de las pruebas de imagen obtenidas. Estos datos sólo se utilizarán en los estudios incluidos en este proyecto.

Su participación es absolutamente voluntaria. Este documento se le proporciona para informarle de los posibles riesgos y beneficios derivados de su colaboración. Usted es libre de participar o no en el proyecto y su decisión no afectará nunca a la atención médica que pudiera necesitar. Antes de tomar su decisión, lea atentamente este documento. Haga tantas preguntas como desee hasta asegurarse de que lo ha entendido y desea participar. También puede consultar antes de decidirse con el médico, enfermera, familiares o amigos.

NATURALEZA Y OBJETIVOS DEL PROYECTO

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria sistémica autoinmune de origen desconocido que se manifiesta por la inflamación de las articulaciones, la piel, los vasos sanguíneos, los pulmones, el corazón, los riñones y otros órganos. Se conoce que las complicaciones cardiovasculares (infartos de miocardio, insuficiencia cardíaca y accidentes cerebrovasculares) por arterioesclerosis son más frecuentes y precoces que en la población general y son una causa importante de enfermedad y mortalidad en el lupus.

El objetivo de esta propuesta es estudiar con analítica de sangre y técnicas de imagen no invasivas el desarrollo precoz de estas alteraciones en el lupus eritematoso sistémico y conseguir métodos fiables y precoces de diagnóstico que permitan plantear nuevas y mejores estrategias de tratamiento.

PROCEDIMIENTOS Y RIESGOS DEL PROYECTO

Si decide participar en este proyecto, se le realizará una extracción sanguínea y un estudio ecográfico de la arteria carótida del cuello. Su participación no supone ningún riesgo físico para usted. No se le administrará ninguna medicación diferente a la prescrita por sus médicos.

BENEFICIOS

Los resultados obtenidos en el estudio pueden beneficiarle a usted y a otros pacientes con esta enfermedad. El estudio se financiará con fondos públicos, a través de los Servicios Hospitalarios implicados. Usted no recibirá compensación alguna.

CONFIDENCIALIDAD

Toda la información que se obtenga, así como toda la información clínica referente a usted, será considerada confidencial y tratada en consecuencia. Para garantizar el anonimato de su identidad y asegurar que la información

obtenida no se relaciona con su identidad, los estudios de imagen se identificarán con un código, no con su nombre. Sólo ese código, nunca su identidad, aparecerá en las bases de datos donde figure la información referida a usted. La relación entre su código y su identidad quedará custodiada por alguna persona autorizada del equipo investigador, adoptándose medidas estrictas para que tal información no esté disponible más que para este personal autorizado, que en ningún caso podrá desvelar su identidad a terceros. Así podemos asegurar que cualquier información que se obtenga a partir de su muestra de sangre permanece confidencial.

La evaluación de los resultados se hará de forma global, en grupo, y no de forma individual. No obstante, será informado detalladamente de cualquier hallazgo de enfermedad y, en tal caso, se le remitirá al especialista correspondiente para su debida atención. Es posible que los resultados de las investigaciones sean publicados en la literatura científica, entendiendo estos resultados como los obtenidos de la totalidad de las muestras, nunca los resultados individuales. Su identidad no será revelada en ningún caso y nunca formará parte de ninguna publicación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación en el proyecto es totalmente voluntaria y la firma de este consentimiento informado probará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en cualquier momento después de firmarlo y sin tener que explicar los motivos. Si decide retirar su consentimiento, sus datos serán borrados y no se utilizarán en el estudio. El hecho de no participar o de retirarse posteriormente a la firma del consentimiento no afectará en modo alguno a su asistencia médica presente o futura.

OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN ADICIONAL

Usted puede contactar en cualquier momento con los Investigadores Principales, (teléfono 686.71.47.33) del Hospital General Universitario

“Gregorio Marañón” si le surge cualquier duda sobre su participación en este proyecto o sobre sus derechos como paciente.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO Y FIRMA

Proyecto: Detección precoz de enfermedad cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico

Yo, _____

He leído la información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el proyecto.

He recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado de ello con _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirar mi consentimiento:

1º. Cuando quiera.

2º. Sin tener que dar explicaciones.

3º. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto.

FIRMA

NOMBRE

FECHA

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este proyecto al paciente o a la persona autorizada para dar el consentimiento en su nombre.

FIRMA

NOMBRE

FECHA

SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Fecha: / /	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

SLICC/ACR (SYSTEMIC LUPUS INTERNATIONAL COLLABORATING CLINICS AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY) DAMAGE INDEX FOR SYSTEMIC LUPUS ERITHEMATOSUS. Gladman et al, 1999)

Item	Score
<i>Ocular</i> (ambos ojos, por evaluación clínica)	
Catarata ¹	1
Cambios en la retina o atrofia óptica ²	1
<i>Neuropsiquiátrico</i>	
Afectación cognitiva ³ (déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor ⁴	1
Convulsiones ⁵ que requiriesen tratamiento durante 6 meses	1
ACV ⁶ (score 2 si >1)	1(2)
Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica) ⁷	1
Mielitis transversa ⁸	1
<i>Renal</i>	
Filtrado glomerular medido o calculado <50%	1
Proteinuria >3,5 grs/24 horas	1
Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis O trasplante)	3
<i>Pulmonar</i>	
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1
Pulmón encogido (Rx)	1
Fibrosis pleural (Rx)	1
Infarto pulmonar (Rx)	1
Resección por causa distinta de neoplasia	1
<i>Cardiovascular</i>	
Angina o <i>bypass</i> coronarios	1
Infarto de miocardio (score 2 si >1)	1(2)
Miocardiopatía (disfunción ventricular)	1
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1

¹ **Catarata:** Opacidad de la lente en cualquier ojo, permanente, ya sea primaria o bien secundaria al tratamiento esteroideo, documentada por oftalmoscopio.

² **Cambios en la retina:** Documentados por examen oftalmoscópico, puede ser un defecto en la visión o ceguera legal. **Atrofia óptica:**

Documentada por examen oftalmoscópico.

³ **Afectación cognitiva:** Déficit de memoria, documentada por examen clínico o por tests neurocognitivos aceptados.

⁴ **Psicosis mayor:** Habilidad alterada para un normal equilibrio debido a razones psiquiátricas. Severa alteración en la percepción de la realidad, caracterizada por los siguientes hechos: ilusiones, alucinaciones

(auditivas o visuales), incoherencias, marcada pérdida en la asociación, contenido pobre en el pensamiento, pensamiento ilógico, raro, desorganizado o comportamiento catatónico.

⁵ **Convulsiones:** Descarga eléctrica paroxística ocurrida en el cerebro y que produce alteraciones físicas características que incluyen movimientos tónicos y clónicos o ciertas alteraciones en el comportamiento. Sólo las convulsiones que requieran tratamiento durante 6 meses serán tomadas como daño.

⁶ **ACV:** Accidente cerebrovascular que produce clínica focal como paresia, debilidad, etc.

⁷ **Neuropatía:** Daño o afectación de un nervio craneal o periférico, excluyendo el nervio óptico, que produzca afectación motor o sensitiva.

⁸ **Mielitis transversa:** Debilidad o pérdida de la sensibilidad de las extremidades inferiores con pérdida del control del esfínter urinario o anal

Item	Score
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1
<i>Sistema vascular periférico</i>	
Claudicación durante 6 meses	1
Ulceración con pérdida de partes blandas	1
Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo pérdida de dedos o miembros). Score 2 si >1 localización	1(2)
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o éstasis venoso)	1
<i>Gastrointestinal</i>	
Infarto o resección de duodeno "terminal", bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. Score 2 si >1	1(2)
Insuficiencia mesentérica	1
Peritonitis crónica	1
Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1
<i>Musculoesquelético</i>	
Atrofia muscular o debilidad	1
Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular)	1
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1
Necrosis avascular. Score 2 si >1	1(2)
<i>Cutáneo</i>	
Alopecia crónica cicatricial	1
Cicatrices extensas	1
Úlceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses	1
<i>Fallo gonadal prematuro</i>	1
<i>Diabetes (indistintamente del tratamiento)</i>	1
<i>Malignidad (excluyendo displasia) score 2 si >1</i>	1(2)
Total	

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am*. 1988 Apr;14(1):1-14. PubMed PMID: 3041483. Epub 1988/04/01. eng.
2. Wallace DJ, Lyon I. Pierre Cazenave and the first detailed modern description of lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1999 Apr;28(5):305-13. PubMed PMID: 10342387. Epub 1999/05/26. eng.
3. Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA, Conley CL, Schoenrich EH. Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1954 Dec;33(4):291-437. PubMed PMID: 13223169. Epub 1954/12/01. eng.
4. Arana R, Seligmann M. Antibodies to native and denatured deoxyribonucleic acid in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1967 Nov;46(11):1867-82. PubMed PMID: 6061753. Epub 1967/11/01. eng.
5. Tan EM, Kunkel HG. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 1966 Mar;96(3):464-71. PubMed PMID: 5932578. Epub 1966/03/01. eng.
6. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271-7. PubMed PMID: 7138600. Epub 1982/11/01. eng.
7. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725. PubMed PMID: 9324032. Epub 1997/10/27. eng.
8. Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER: Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid:Merck, Sharp and Dore Ed; 2001.
9. Michel M, Johanet C, Meyer O, Frances C, Wittke F, Michel C, et al. Familial lupus erythematosus. Clinical and immunologic features of 125 multiplex families. *Medicine (Baltimore)*. 2001 May;80(3):153-8. PubMed PMID: 11388091. Epub 2001/06/05. eng.
10. Fernando MM, Stevens CR, Walsh EC, De Jager PL, Goyette P, Plenge RM, et al. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis. *PLoS Genet*. 2008 Apr;4(4):e1000024. PubMed PMID: 18437207. Epub 2008/04/26. eng.
11. Lundstrom E, Gustafsson JT, Jonsen A, Leonard D, Zickert A, Elvin K, et al. HLA-DRB1*04/*13 alleles are associated with vascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):1018-25. PubMed PMID: 22893315. Epub 2012/08/16. eng.
12. Bengtsson A, Widell A, Elmstahl S, Sturfelt G. No serological indications that systemic lupus erythematosus is linked with exposure to human parvovirus B19. *Ann Rheum Dis*. 2000 Jan;59(1):64-6. PubMed PMID: 10627430. Epub 2000/01/11. eng.
13. Marchesoni A, Battafarano N, Podico M, Tosi S. Hepatitis C virus antibodies and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 Mar-Apr;13(2):267. PubMed PMID: 7544711. Epub 1995/03/01. eng.

14. James JA, Robertson JM. Lupus and Epstein-Barr. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Jul;24(4):383-8. PubMed PMID: 22504579. Pubmed Central PMCID: 3562348. Epub 2012/04/17. eng.
15. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med*. 1994 Apr 1;179(4):1317-30. PubMed PMID: 7511686. Epub 1994/04/01. eng.
16. Kretz-Rommel A, Rubin RL. A metabolite of the lupus-inducing drug procainamide prevents anergy induction in T cell clones. *J Immunol*. 1997 May 1;158(9):4465-70. PubMed PMID: 9127012. Epub 1997/05/01. eng.
17. Lahita RG. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000 Nov;26(4):951-68. PubMed PMID: 11084953. Epub 2000/11/21. eng.
18. Tsokos GC, Wong HK, Enyedy EJ, Nambiar MP. Immune cell signaling in lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 2000 Sep;12(5):355-63. PubMed PMID: 10990169. Epub 2000/09/16. eng.
19. Stohl W. Impaired polyclonal T cell cytolytic activity. A possible risk factor for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1995 Apr;38(4):506-16. PubMed PMID: 7718004. Epub 1995/04/01. eng.
20. Majai G, Kiss E, Tarr T, Zahuczky G, Hartman Z, Szegedi G, et al. Decreased apopto-phagocytic gene expression in the macrophages of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2014 Feb;23(2):133-45. PubMed PMID: 24285095. Epub 2013/11/29. eng.
21. Korb LC, Ahearn JM. C1q binds directly and specifically to surface blebs of apoptotic human keratinocytes: complement deficiency and systemic lupus erythematosus revisited. *J Immunol*. 1997 May 15;158(10):4525-8. PubMed PMID: 9144462. Epub 1997/05/15. eng.
22. Shao WH, Cohen PL. Disturbances of apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):202. PubMed PMID: 21371352. Pubmed Central PMCID: 3157636. Epub 2011/03/05. eng.
23. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. PubMed PMID: 22553077. Pubmed Central PMCID: 3409311. Epub 2012/05/04. eng.
24. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1989 Sep;32(9):1107-18. PubMed PMID: 2775320. Epub 1989/09/01. eng.
25. Ho A, Magder LS, Barr SG, Petri M. Decreases in anti-double-stranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001 Oct;44(10):2342-9. PubMed PMID: 11665975. Epub 2001/10/23. eng.
26. Gladman DD, Urowitz MB. The SLICC/ACR damage index: progress report and experience in the field. *Lupus*. 1999;8(8):632-7. PubMed PMID: 10568900. Epub 1999/11/24. eng.
27. Wollaston SJ, Farewell VT, Isenberg DA, Gordon C, Merrill JT, Petri MA, et al. Defining response in systemic lupus erythematosus: a study by the Systemic Lupus International

- Collaborating Clinics group. *J Rheumatol*. 2004 Dec;31(12):2390-4. PubMed PMID: 15570639. Epub 2004/12/01. eng.
28. Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol*. 1992 Oct;19(10):1551-8. PubMed PMID: 1464867. Epub 1992/10/01. eng.
 29. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Oct;19(5):685-708. PubMed PMID: 16150398. Epub 2005/09/10. eng.
 30. Strand V, Gladman D, Isenberg D, Petri M, Smolen J, Tugwell P. Endpoints: consensus recommendations from OMERACT IV. Outcome Measures in Rheumatology. *Lupus*. 2000;9(5):322-7. PubMed PMID: 10878722. Epub 2000/07/06. eng.
 31. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992 Jun;35(6):630-40. PubMed PMID: 1599520. Epub 1992/06/01. eng.
 32. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol*. 1992 Sep-Oct;10(5):541-7. PubMed PMID: 1458710. Epub 1992/09/01. eng.
 33. Mosca M, Bencivelli W, Vitali C, Carrai P, Neri R, Bombardieri S. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(6):445-50. PubMed PMID: 10981649. Epub 2000/09/12. eng.
 34. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jul;44(7):902-6. PubMed PMID: 15814577. Epub 2005/04/09. eng.
 35. Petri M, Hellmann D, Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. *J Rheumatol*. 1992 Jan;19(1):53-9. PubMed PMID: 1556700. Epub 1992/01/01. eng.
 36. Elliott JR, Manzi S. Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Aug;23(4):481-94. PubMed PMID: 19591779. Epub 2009/07/14. eng.
 37. González- Montagut C. Morbimortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Tesis doctoral. Universidad Complutense, Madrid, 2005.
 38. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003 Dec 18;349(25):2407-15. PubMed PMID: 14681506. Epub 2003/12/19. eng.

39. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003 Dec 18;349(25):2399-406. PubMed PMID: 14681505. Epub 2003/12/19. eng.
40. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2003 Nov;62(11):1071-7. PubMed PMID: 14583570. Epub 2003/10/30. eng.
41. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1976 Feb;60(2):221-5. PubMed PMID: 1251849. Epub 1976/02/01. eng.
42. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jr., Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997 Mar 1;145(5):408-15. PubMed PMID: 9048514. Epub 1997/03/01. eng.
43. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001 Oct;44(10):2331-7. PubMed PMID: 11665973. Epub 2001/10/23. eng.
44. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallett DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999 Oct;26(10):2137-43. PubMed PMID: 10529129. Epub 1999/10/21. eng.
45. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Feb;42(2):338-46. PubMed PMID: 10025929. Epub 1999/02/20. eng.
46. Ahmad Y, Shelmerdine J, Bodill H, Lunt M, Patrick MG, Teh LS, et al. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jun;46(6):983-8. PubMed PMID: 17384179. Epub 2007/03/27. eng.
47. Mikdashi J, Handwerger B, Langenberg P, Miller M, Kittner S. Baseline disease activity, hyperlipidemia, and hypertension are predictive factors for ischemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus. *Stroke*. 2007 Feb;38(2):281-5. PubMed PMID: 17218611. Epub 2007/01/16. eng.
48. Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, Bell CL, Visekruna M, Nekkanti S, et al. Mortality and cardiovascular burden of systemic lupus erythematosus in a US population-based cohort. *J Rheumatol*. 2014 Apr;41(4):680-7. PubMed PMID: 24532834. Pubmed Central PMCID: 3975689. Epub 2014/02/18. eng.
49. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3159-67. PubMed PMID: 14613278. Epub 2003/11/13. eng.

50. Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol*. 2007 Jan;34(1):70-5. PubMed PMID: 17117488. Epub 2006/11/23. eng.
51. Kashgarian M. Lupus nephritis: lessons from the path lab. *Kidney Int*. 1994 Mar;45(3):928-38. PubMed PMID: 8196299. Epub 1994/03/01. eng.
52. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M, Fonarow GC. High-density lipoprotein function recent advances. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 15;46(10):1792-8. PubMed PMID: 16286161. Epub 2005/11/16. eng.
53. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2541-9. PubMed PMID: 16868975. Epub 2006/07/27. eng.
54. McMahon M, Hahn BH, Skaggs BJ. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potential for therapeutic intervention. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011 Mar;7(2):227-41. PubMed PMID: 21426260. Pubmed Central PMCID: 3718673. Epub 2011/03/24. eng.
55. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation*. 2004 Jul 27;110(4):399-404. PubMed PMID: 15262847. Epub 2004/07/21. eng.
56. Leong KH, Koh ET, Feng PH, Boey ML. Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994 Jul;21(7):1264-7. PubMed PMID: 7966068. Epub 1994/07/01. eng.
57. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med*. 1994 Mar;96(3):254-9. PubMed PMID: 8154514. Epub 1994/03/01. eng.
58. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1992 Nov;93(5):513-9. PubMed PMID: 1442853. Epub 1992/11/01. eng.
59. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)*. 1992 Sep;71(5):291-302. PubMed PMID: 1522805. Epub 1992/09/01. eng.
60. MacGregor AJ, Dhillon VB, Binder A, Forte CA, Knight BC, Betteridge DJ, et al. Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1992 Feb;51(2):152-5. PubMed PMID: 1550394. Epub 1992/02/01. eng.
61. Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR, Pilote L, Neville C, Pineau CA, et al. Recent corticosteroid use and recent disease activity: independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum*. 2008 Feb 15;59(2):169-75. PubMed PMID: 18240259. Epub 2008/02/02. eng.

62. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011 May 19;473(7347):317-25. PubMed PMID: 21593864. Epub 2011/05/20. eng.
63. Westerweel PE, Luyten RK, Koomans HA, Derksen RH, Verhaar MC. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1384-96. PubMed PMID: 17469095. Epub 2007/05/01. eng.
64. Rho YH, Chung CP, Oeser A, Solus J, Raggi P, Gebretsadik T, et al. Novel cardiovascular risk factors in premature coronary atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008 Sep;35(9):1789-94. PubMed PMID: 18634156. Epub 2008/07/18. eng.
65. Kao AH, Sabatine JM, Manzi S. Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2003 Sep;15(5):519-27. PubMed PMID: 12960475. Epub 2003/09/10. eng.
66. Rajagopalan S, Somers EC, Brook RD, Kehrer C, Pfenninger D, Lewis E, et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood*. 2004 May 15;103(10):3677-83. PubMed PMID: 14726373. Epub 2004/01/17. eng.
67. Rua-Figueroa I, Arencibia-Mireles O, Elvira M, Erausquin C, Ojeda S, Francisco F, et al. Factors involved in the progress of preclinical atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus: a 2-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1136-9. PubMed PMID: 19687018. Epub 2009/08/19. eng.
68. McMahon M, Skaggs BJ, Sahakian L, Grossman J, FitzGerald J, Ragavendra N, et al. High plasma leptin levels confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, and are associated with inflammatory oxidised lipids. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1619-24. PubMed PMID: 21670088. Pubmed Central PMCID: 3147230. Epub 2011/06/15. eng.
69. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G, Jr., Alarcon GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec;50(12):3947-57. PubMed PMID: 15593203. Epub 2004/12/14. eng.
70. Kao AH, Wasko MC, Krishnaswami S, Wagner J, Edmundowicz D, Shaw P, et al. C-reactive protein and coronary artery calcium in asymptomatic women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol*. 2008 Sep 15;102(6):755-60. PubMed PMID: 18774002. Epub 2008/09/09. eng.
71. Pons-Estel GJ, Gonzalez LA, Zhang J, Burgos PI, Reveille JD, Vila LM, et al. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jul;48(7):817-22. PubMed PMID: 19454606. Epub 2009/05/21. eng.
72. Parker B, Al-Husain A, Pemberton P, Yates AP, Ho P, Gorodkin R, et al. Suppression of inflammation reduces endothelial microparticles in active systemic lupus erythematosus. *Ann*

Rheum Dis. 2014 May 5;73(6):1144-50. PubMed PMID: 23644670. Pubmed Central PMCID: 4033120. Epub 2013/05/07. Eng.

73. Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):208-14. PubMed PMID: 16901956. Epub 2006/08/12. eng.

74. El Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006 Jan;33(1):50-6. PubMed PMID: 16395749. Epub 2006/01/06. eng.

75. Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, Lunt M, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, et al. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1308-14. PubMed PMID: 22945501. Pubmed Central PMCID: 3711497. Epub 2012/09/05. eng.

76. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1285-95. PubMed PMID: 15385655. Epub 2004/09/24. eng.

77. Delgado Alves J, Kumar S, Isenberg DA. Cross-reactivity between anti-cardiolipin, anti-high-density lipoprotein and anti-apolipoprotein A-I IgG antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jul;42(7):893-9. PubMed PMID: 12730551. Epub 2003/05/06. eng.

78. Zampieri S, Iaccarino L, Ghirardello A, Tarricone E, Arienti S, Sarzi-Puttini P, et al. Systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, and autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Jun;1051:351-61. PubMed PMID: 16126977. Epub 2005/08/30. eng.

79. Almenar L, Martínez- Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006; 6:15-26.

80. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995 Sep 25;214(3):1175-83. PubMed PMID: 7575527. Epub 1995/09/25. eng.

81. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Sep;47(3):287-96. PubMed PMID: 9373449. Epub 1997/11/28. eng.

82. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2001 Jul;39(7):571-88. PubMed PMID: 11522102. Epub 2001/08/28. eng.

83. de Bold AJ, Bruneau BG, Kuroski de Bold ML. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc Res*. 1996 Jan;31(1):7-18. PubMed PMID: 8849584. Epub 1996/01/01. eng.

84. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008 Oct;29(19):2388-442. PubMed PMID: 18799522. Epub 2008/09/19. eng.
85. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, Dargie HJ. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 1;41(1):113-20. PubMed PMID: 12570953. Epub 2003/02/07. eng.
86. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA*. 2002 Sep 11;288(10):1252-9. PubMed PMID: 12215132. Epub 2002/09/07. eng.
87. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation*. 2004 Jun 29;109(25):3176-81. PubMed PMID: 15184280. Epub 2004/06/09. eng.
88. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):655-63. PubMed PMID: 14960742. Epub 2004/02/13. eng.
89. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA*. 2005 Apr 6;293(13):1609-16. PubMed PMID: 15811980. Epub 2005/04/07. eng.
90. Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Bickel C, Lackner KJ, et al. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the AtheroGene study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Feb 7;47(3):552-8. PubMed PMID: 16458135. Epub 2006/02/07. eng.
91. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation*. 2009 Dec 1;120(22):2177-87. PubMed PMID: 19917883. Epub 2009/11/18. eng.
92. Chung CP, Solus JF, Oeser A, Avalos I, Kurnik D, Raggi P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic lupus erythematosus: relationship with inflammation, augmentation index, and coronary calcification. *J Rheumatol*. 2008 Jul;35(7):1314-9. PubMed PMID: 18528966. Epub 2008/06/06. eng.
93. Karadag O, Calguneri M, Yavuz B, Atalar E, Akdogan A, Kalyoncu U, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) levels in female systemic lupus erythematosus patients: what is the

clinical significance? Clin Rheumatol. 2007 Oct;26(10):1701-4. PubMed PMID: 17318274. Epub 2007/02/24. eng.

94. Goldenberg D, Miller E, Perna M, Sattar N, Welsh P, Roman MJ, et al. Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide with cardiac disease, but not with vascular disease, in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012 Jan;64(1):316-7. PubMed PMID: 21953476. Pubmed Central PMCID: 3640507. Epub 2011/09/29. eng.

95. World Health Statistics. Monograph on the internet. Ginebra: World Health Organization;2011. Disponible en: <https://apps.who.int/infobase/>

96. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998 May 12;97(18):1837-47. PubMed PMID: 9603539. Epub 1998/05/29. eng.

97. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008 Feb 12;117(6):743-53. PubMed PMID: 18212285. Epub 2008/01/24. eng.

98. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003 Jun;24(11):987-1003. PubMed PMID: 12788299. Epub 2003/06/06. eng.

99. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2007 Oct;28(19):2375-414. PubMed PMID: 17726041. Epub 2007/08/30. eng.

100. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012 Jul;33(13):1635-701. PubMed PMID: 22555213. Epub 2012/05/05. eng.

101. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. BMJ. 2007 Jul 21;335(7611):136. PubMed PMID: 17615182. Epub 2007/07/07. eng.

102. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. BMJ. 2008 Jun 28;336(7659):1475-82. PubMed PMID: 18573856. Epub 2008/06/25. eng.

103. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men.

Circulation. 2008 Nov 25;118(22):2243-51, 4p following 51. PubMed PMID: 18997194. Epub 2008/11/11. eng.

104. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. [Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain]. *Rev Esp Cardiol*. 2007 May;60(5):476-85. PubMed PMID: 17535758. Epub 2007/05/31. Calibracion de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para Espana. spa.

105. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health*. 2007 Jan;61(1):40-7. PubMed PMID: 17183014. Epub 2006/12/22. eng.

106. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):325-31. PubMed PMID: 19773290. Epub 2009/09/24. eng.

107. Goldberg RJ, Urowitz MB, Ibanez D, Nikpour M, Gladman DD. Risk factors for development of coronary artery disease in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009 Nov;36(11):2454-61. PubMed PMID: 19833754. Epub 2009/10/17. eng.

108. O'Neill SG, Pego-Reigosa JM, Hingorani AD, Bessant R, Isenberg DA, Rahman A. Use of a strategy based on calculated risk scores in managing cardiovascular risk factors in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 May;48(5):573-5. PubMed PMID: 19273540. Epub 2009/03/11. eng.

109. Chung CP, Oeser A, Avalos I, Raggi P, Stein CM. Cardiovascular risk scores and the presence of subclinical coronary artery atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):562-9. PubMed PMID: 17080910. Epub 2006/11/04. eng.

110. Kawai VK, Solus JF, Oeser A, Rho YH, Raggi P, Bian A, et al. Novel cardiovascular risk prediction models in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011 Dec;20(14):1526-34. PubMed PMID: 21976402. Pubmed Central PMCID: 3227752. Epub 2011/10/07. eng.

111. McMahon M, Skaggs BJ, Grossman J, Sahakian L, Fitzgerald J, Wong WK, et al. A panel of biomarkers is associated with increased risk for the presence and progression of atherosclerosis in women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2014 Sep 24;66(1):130-9. PubMed PMID: 24108548. Pubmed Central PMCID: 4106468. Epub 2013/10/11. Eng.

112. Petri M, Madger LS. Systemic lupus erythematosus risk equation. *Arthritis Rheum*. Abstract 1708. 2012 annual meeting.

113. Kerekes G, Soltesz P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, Vegh E, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Apr;8(4):224-34. PubMed PMID: 22349611. Epub 2012/02/22. eng.

114. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 21;352(16):1685-95. PubMed PMID: 15843671. Epub 2005/04/22. eng.

115. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*. 2000 Jan 4;101(1):E16-22. PubMed PMID: 10618318. Epub 2000/01/05. eng.
116. Magro- Checa C, Salvatierra J, Rosales-Alexander JL, Raya E. Riesgo cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico: factores implicados y métodos para su valoración. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2012; 13(3): 95-102.
117. Naredo E, Moller I, Gutierrez M, Bong DA, Cobo T, Corominas H, et al. Multi-examiner reliability of automated radio frequency-based ultrasound measurements of common carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Oct;50(10):1860-4. PubMed PMID: 21719420. Epub 2011/07/02. eng.
118. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Feb;21(2):93-111; quiz 89-90. PubMed PMID: 18261694. Epub 2008/02/12. eng.
119. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6. PubMed PMID: 23128470. Pubmed Central PMCID: 3760791. Epub 2012/11/07. eng.
120. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997 Sep 15;146(6):483-94. PubMed PMID: 9290509. Epub 1997/09/18. eng.
121. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997 Sep 2;96(5):1432-7. PubMed PMID: 9315528. Epub 1997/10/07. eng.
122. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jan 30;115(4):459-67. PubMed PMID: 17242284. Epub 2007/01/24. eng.
123. Junyent M, Gilabert R, Nunez I, Corbella E, Vela M, Zambon D, et al. [Carotid ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness values and plaque frequency in a Spanish community cohort]. *Med Clin (Barc)*. 2005 Dec 3;125(20):770-4. PubMed PMID: 16373026. Epub 2005/12/24. Ecografia carotidea en la evaluacion de aterosclerosis preclinica. Distribucion de valores del grosor intima-media y frecuencia de placas de ateroma en una cohorte comunitaria espanola. spa.

124. Jarauta E, Mateo-Gallego R, Bea A, Burillo E, Calmarza P, Civeira F. Carotid intima-media thickness in subjects with no cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Jan;63(1):97-102. PubMed PMID: 20089231. Epub 2010/01/22. eng.
125. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Rodriguez-Sanchez E, Patino-Alonso MC, Magallon-Botaya R, Martinez-Vizcaino V, et al. [Carotid intima-media thickness in diabetics and hypertensive patients]. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Jul;64(7):622-5. PubMed PMID: 21440358. Epub 2011/03/29. Grosor intima-media carotideo en diabeticos e hipertensos. spa.
126. Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagana X, Marti R, et al. Carotid intima-media thickness in the Spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Dec;65(12):1086-93. PubMed PMID: 23021836. Epub 2012/10/02. eng
spa.
127. Baldassarre D, Nyssonen K, Rauramaa R, de Faire U, Hamsten A, Smit AJ, et al. Cross-sectional analysis of baseline data to identify the major determinants of carotid intima-media thickness in a European population: the IMPROVE study. *Eur Heart J*. 2010 Mar;31(5):614-22. PubMed PMID: 19952003. Epub 2009/12/03. eng.
128. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006 Jan;37(1):87-92. PubMed PMID: 16339465. Epub 2005/12/13. eng.
129. Tosetto A, Prati P, Baracchini C, Manara R, Rodeghiero F. Age-adjusted reference limits for carotid intima-media thickness as better indicator of vascular risk: population-based estimates from the VITA project. *J Thromb Haemost*. 2005 Jun;3(6):1224-30. PubMed PMID: 15946212. Epub 2005/06/11. eng.
130. Kiani AN, Post WS, Magder LS, Petri M. Predictors of progression in atherosclerosis over 2 years in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Nov;50(11):2071-9. PubMed PMID: 21875880. Pubmed Central PMCID: 3247795. Epub 2011/08/31. eng.
131. Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Kao A, Fitzgerald SG, Shook B, et al. Progression of carotid intima-media thickness and plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008 Mar;58(3):835-42. PubMed PMID: 18311797. Epub 2008/03/04. eng.
132. Kao AH, Lertratanakul A, Elliott JR, Sattar A, Santelices L, Shaw P, et al. Relation of carotid intima-media thickness and plaque with incident cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol*. 2013 Oct 1;112(7):1025-32. PubMed PMID: 23827400. Pubmed Central PMCID: 3779482. Epub 2013/07/06. eng.
133. Sazliyan S, Mohd Shahrir MS, Kong NC, Tan HJ, Hamidon BB, Azmi MT. Thickened carotid intima media thickness and carotid atherosclerosis among lupus nephritis patients: the role of traditional and lupus-specific factors. *Int J Rheum Dis*. 2011 Aug;14(3):267-75. PubMed PMID: 21816023. Epub 2011/08/06. eng.

134. Wilkinson IB, McEniery CM. Arterial stiffness, endothelial function and novel pharmacological approaches. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004 Nov;31(11):795-9. PubMed PMID: 15566396. Epub 2004/11/30. eng.
135. Booth AD, Wallace S, McEniery CM, Yasmin, Brown J, Jayne DR, et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):581-8. PubMed PMID: 14872502. Epub 2004/02/12. eng.
136. Lima DS, Sato EI, Lima VC, Miranda F, Jr., Hatta FH. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):292-7. PubMed PMID: 11842823. Epub 2002/02/15. eng.
137. Wright SA, O'Prey FM, Rea DJ, Plumb RD, Gamble AJ, Leahey WJ, et al. Microcirculatory hemodynamics and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Oct;26(10):2281-7. PubMed PMID: 16873725. Epub 2006/07/29. eng.
138. Valdivielso P, Gomez-Doblas JJ, Macias M, Haro-Liger M, Fernandez-Nebro A, Sanchez-Chaparro MA, et al. Lupus-associated endothelial dysfunction, disease activity and arteriosclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5):827-33. PubMed PMID: 19032815. Epub 2008/11/27. eng.
139. Frimodt-Moller M, Nielsen AH, Kamper AL, Strandgaard S. Pulse-wave morphology and pulse-wave velocity in healthy human volunteers: examination conditions. *Scand J Clin Lab Invest*. 2006;66(5):385-94. PubMed PMID: 16901849. Epub 2006/08/12. eng.
140. Cacciapaglia F, Zardi EM, Coppolino G, Buzzulini F, Margiotta D, Arcarese L, et al. Stiffness parameters, intima-media thickness and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2009 Mar;18(3):249-56. PubMed PMID: 19213864. Epub 2009/02/14. eng.
141. Price JF, Stewart MC, Douglas AF, Murray GD, Fowkes GF. Frequency of a low ankle brachial index in the general population by age, sex and deprivation: cross-sectional survey of 28,980 men and women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008 Jun;15(3):370-5. PubMed PMID: 18525397. Epub 2008/06/06. eng.
142. Theodoridou A, Bento L, D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Prevalence and associations of an abnormal ankle-brachial index in systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec;62(12):1199-203. PubMed PMID: 14644859. Epub 2003/12/04. eng.
143. Manger K, Kusus M, Forster C, Ropers D, Daniel WG, Kalden JR, et al. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis*. 2003 Sep;62(9):846-50. PubMed PMID: 12922957. Epub 2003/08/19. eng.
144. Romero-Diaz J, Vargas-Vorackova F, Kimura-Hayama E, Cortazar-Benitez LF, Gijon-Mitre R, Criales S, et al. Systemic lupus erythematosus risk factors for coronary artery calcifications. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jan;51(1):110-9. PubMed PMID: 22039268. Epub 2011/11/01. eng.

145. Bruce IN, Burns RJ, Gladman DD, Urowitz MB. Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. I. Prevalence and distribution of abnormalities. *J Rheumatol*. 2000 Oct;27(10):2372-7. PubMed PMID: 11036832. Epub 2000/10/19. eng.
146. Puntmann VO, D'Cruz D, Smith Z, Pastor A, Choong P, Voigt T, et al. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar 1;6(2):295-301. PubMed PMID: 23403334. Epub 2013/02/14. eng.
147. Feinstein SB, Voci P, Pizzuto F. Noninvasive surrogate markers of atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2002 Mar 7;89(5A):31C-43C; discussion C-4C. PubMed PMID: 11900717. Epub 2002/03/20. eng.
148. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002 Oct 1;106(14):1883-92. PubMed PMID: 12356646. Epub 2002/10/03. eng.
149. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. Jul;32(14):1769-818. PubMed PMID: 21712404. Epub 2011/06/30. eng.
150. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(1):88-136. PubMed PMID: 17220161. Epub 2007/01/16. eng.
151. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007 Jun;25(6):1105-87. PubMed PMID: 17563527. Epub 2007/06/15. eng.
152. Freire CM, Ribeiro AL, Barbosa FB, Nogueira AI, de Almeida MC, Barbosa MM, et al. Comparison between automated and manual measurements of carotid intima-media thickness in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:811-7. PubMed PMID: 19812693. Epub 2009/10/09. eng.
153. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Jul;32(7):1219-23. PubMed PMID: 15996055. Epub 2005/07/05. eng.

154. Naredo E, Moller I, Corrales A, Bong DA, Cobo-Ibanez T, Corominas H, et al. Automated radiofrequency-based US measurement of common carotid intima-media thickness in RA patients treated with synthetic vs synthetic and biologic DMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Feb;52(2):376-81. PubMed PMID: 23065319. Epub 2012/10/16. eng.
155. Corrales A, Gonzalez-Juanatey C, Peiro ME, Blanco R, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr;73(4):722-7. PubMed PMID: 23505241. Epub 2013/03/19. Eng.
156. Di Geso L, Zardi EM, Afeltra A, Salaffi F, Carotti M, Gutierrez M, et al. Comparison between conventional and automated software-guided ultrasound assessment of bilateral common carotids intima-media thickness in patients with rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2012 May;31(5):881-4. PubMed PMID: 22215117. Epub 2012/01/05. eng.
157. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group. SLICC International Inception Cohort Study of SLE, a yearly newsletter. Volume 7, issue1. Summer 2013.
158. Ashley KE, Galla JM, Nicholls SJ. Brain natriuretic peptides as biomarkers for atherosclerosis. *Prev Cardiol*. 2008 Summer;11(3):172-6. PubMed PMID: 18607154. Epub 2008/07/09. eng.
159. Maruyama K, Shiga T, Iijima M, Moriya S, Mizuno S, Toi S, et al. Brain Natriuretic Peptide in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Oct 8;23(5):967-72. PubMed PMID: 24119617. Epub 2013/10/15. Eng.
160. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*. 2009 Sep;18(10):869-74. PubMed PMID: 19671784. Epub 2009/08/13. eng.
161. Rua-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, Calvo-Alen J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, Garcia de Yebenes MJ, et al. National registry of patients with systemic lupus erythematosus of the Spanish Society of Rheumatology: objectives and methodology. *Reumatol Clin*. 2014 Jan-Feb;10(1):17-24. PubMed PMID: 23871155. Epub 2013/07/23. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología. Eng Spa.
162. Grau M, Elosua R, Cabrera de Leon A, Guembe MJ, Baena-Diez JM, Vega Alonso T, et al. [Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study]. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Apr;64(4):295-304. PubMed PMID: 21397375. Epub 2011/03/15. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo xxi: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. spa.
163. Bruce IN. 'Not only...but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Dec;44(12):1492-502. PubMed PMID: 16234277. Epub 2005/10/20. eng.

164. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):20-8. PubMed PMID: 19103632. Epub 2008/12/24. eng.
165. Cairoli E, Rebella M, Danese N, Garra V, Borba EF. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus.* 2012 Oct;21(11):1178-82. PubMed PMID: 22641182. Epub 2012/05/30. eng.
166. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, Rahman P, Urowitz MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000 Sep;27(9):2142-5. PubMed PMID: 10990225. Epub 2000/09/16. eng.
167. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost.* 2002 Mar;87(3):518-22. PubMed PMID: 11916085. Epub 2002/03/28. eng.
168. Zen M, Canova M, Campana C, Bettio S, Nalotto L, Rampudda M, et al. The kaleidoscope of glucorticoid effects on immune system. *Autoimmun Rev.* 2011 Apr;10(6):305-10. PubMed PMID: 21224015. Epub 2011/01/13. eng.
169. Iaccarino L, Bettio S, Zen M, Nalotto L, Gatto M, Ramonda R, et al. Premature coronary heart disease in SLE: can we prevent progression? *Lupus.* 2013 Oct;22(12):1232-42. PubMed PMID: 24097995. Epub 2013/10/08. eng.
170. Qi Q, Liang L, Doria A, Hu FB, Qi L. Genetic predisposition to dyslipidemia and type 2 diabetes risk in two prospective cohorts. *Diabetes.* 2012 Mar;61(3):745-52. PubMed PMID: 22315312. Pubmed Central PMCID: 3282815. Epub 2012/02/09. eng.
171. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation.* 2001 Oct 16;104(16):1887-93. PubMed PMID: 11602489. Epub 2001/10/17. eng.
172. Djokovic A, Stojanovich L, Stanisavljevic N, Bisenic V, Radovanovic S, Soldatovic I, et al. Does the presence of secondary antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus accelerate carotid arteries intima-media thickness changes? *Rheumatol Int.* Nov 15. PubMed PMID: 24232505. Epub 2013/11/16. Eng.
173. Medina G, Casaos D, Jara LJ, Vera-Lastra O, Fuentes M, Barile L, et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003 Jul;62(7):607-10. PubMed PMID: 12810420. Epub 2003/06/18. eng.
174. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004 Jan;50(1):151-9. PubMed PMID: 14730611. Epub 2004/01/20. eng.
175. Solus J, Chung CP, Oeser A, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Amino-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep;58(9):2662-9. PubMed PMID: 18759301. Epub 2008/09/02. eng.

176. Armstrong DJ, Gardiner PV, O'Kane MJ. Rheumatoid arthritis patients with active disease and no history of cardiac pathology have higher brain natriuretic peptide (BNP) levels than patients with inactive disease or healthy control subjects. *Ulster Med J.* 2010 May;79(2):82-4. PubMed PMID: 21116425. Pubmed Central PMCID: 2993131. Epub 2010/12/01. eng.
177. Mirjafari H, Welsh P, Verstappen SM, Wilson P, Marshall T, Edlin H, et al. N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR). *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar 19;73(4):684-90. PubMed PMID: 23511225. Pubmed Central PMCID: 3963600. Epub 2013/03/21. Eng.
178. Moe GW. B-type natriuretic peptide in heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2006 May;21(3):208-14. PubMed PMID: 16601459. Epub 2006/04/08. eng.
179. Pieretti J, Roman MJ, Devereux RB, Lockshin MD, Crow MK, Paget SA, et al. Systemic lupus erythematosus predicts increased left ventricular mass. *Circulation.* 2007 Jul 24;116(4):419-26. PubMed PMID: 17620509. Epub 2007/07/11. eng.
180. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2012 Jun 2;379(9831):2053-62. PubMed PMID: 22541275. Pubmed Central PMCID: 3918517. Epub 2012/05/01. eng.
181. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA.* 2012 Aug 22;308(8):796-803. PubMed PMID: 22910757. Epub 2012/08/23. eng.
182. Maksimowicz-McKinnon K, Magder LS, Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006 Dec;33(12):2458-63. PubMed PMID: 17014002. Epub 2006/10/03. eng.
183. de Leeuw K, Smit AJ, de Groot E, van Roon AM, Kallenberg CG, Bijl M. Longitudinal study on premature atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Atherosclerosis.* 2009 Oct;206(2):546-50. PubMed PMID: 19389674. Epub 2009/04/25. eng.
184. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke.* 1997 Feb;28(2):348-53. PubMed PMID: 9040688. Epub 1997/02/01. eng.
185. Foerch C, Buehler A, von Kegler S, Sitzler M. Intima-media thickness side differences are limited to the common carotid artery. *Hypertension.* 2003 Dec;42(6):e17; author reply e8. PubMed PMID: 14674381. Epub 2003/12/17. eng.
186. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2012 Jan;220(1):128-33. PubMed PMID: 21764060.

187. Corrales A, Parra JA, Gonzalez-Juanatey C, Rueda-Gotor J, Blanco R, Llorca J, et al. Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: carotid ultrasound is more sensitive than Coronary Artery Calcification Score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1764-70. PubMed PMID: 23852762.
188. Eder L, Gladman D, Ibanez D, Urowitz M. The correlation between carotid artery atherosclerosis and clinical ischemic heart disease in lupus patients. *Lupus*. 2014 May 29;23(11):1142-8. PubMed PMID: 24876099. Epub 2014/05/31. Eng.
189. Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 May;30(5):1014-26. PubMed PMID: 20150560. Epub 2010/02/13. eng.
190. Frostegard J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Sep;25(9):1776-85. PubMed PMID: 15976324. Epub 2005/06/25. eng.
191. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115-26. PubMed PMID: 9887164. Epub 1999/01/14. eng.
192. Parra S, Vives G, Ferre R, Gonzalez M, Guardiola M, Ribalta J, et al. Complement system and small HDL particles are associated with subclinical atherosclerosis in SLE patients. *Atherosclerosis*. 2012 Nov;225(1):224-30. PubMed PMID: 23031360. Epub 2012/10/04. eng.
193. Sazliyan S, Mohd Shahrir MS, Kong CT, Tan HJ, Hamidon BB, Azmi MT. Implications of immunosuppressive agents in cardiovascular risks and carotid intima media thickness among lupus nephritis patients. *Lupus*. 2011 Oct;20(12):1260-6. PubMed PMID: 21844115. Epub 2011/08/17. eng.
194. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke*. 1993 Sep;24(9):1297-304. PubMed PMID: 8362421.
195. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S, et al. Distribution and predictors of carotid intima-media thickness in young adults. *Prev Cardiol*. 2007 Fall;10(4):181-9. PubMed PMID: 17917514.
196. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan 7;340(1):14-22. PubMed PMID: 9878640.
197. Simon A, Gariepy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002 Feb;20(2):159-69. PubMed PMID: 11821696.
198. Denarie N, Gariepy J, Chironi G, Massonneau M, Laskri F, Salomon J, et al. Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis*. 2000 Feb;148(2):297-302. PubMed PMID: 10657565.